

P  
Med  
A

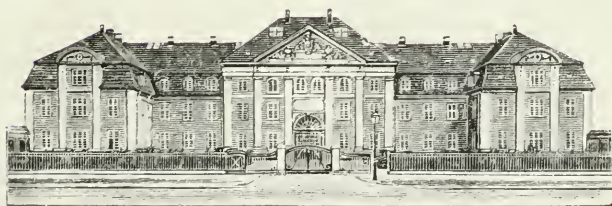
*Acta medica Scandinavica Supplement*

INVESTIGATIONS  
ON  
THE BLOOD SUGAR  
IN MAN

CONDITIONS OF OSCILLATIONS, RISE  
AND DISTRIBUTION

BY

KAREN MARIE HANSEN



*Solutur & instruit.*

213937  
8:7:27

COPENHAGEN 1923

R  
81  
A47  
v. 4-6  
cop. 2

Denne Afhandling er af det lægevidenskabelige  
Fakultet antagen til offentlig at forsvares for den  
medicinske Doktorgrad.

København, den 21. Marts 1923.

*L. S. FRIDERICIA.*

f. T. Dekanus.



## PREFACE

**T**he laboratory investigations which form the basis of the present treatise, as well as of the two previously published papers on the same subject, have been performed while I was Assistant Clinician at the Medical Clinic of department B of the Rigshospital under the University of Copenhagen.

The present work thus represents a collation of numbers 3, 4, and 5 of the series of investigations performed. The investigations recorded here in the second section were originally planned as preliminary investigations in a systematic research work concerning the influence of the various food-stuffs on the carbohydrate metabolism in diabetics, such as this influence would be supposed to manifest itself in a rise of the blood sugar concentration following the administration of glucose. This work however amounted to more than calculated, and, as will appear from the following, I have partly stopped at the preliminary investigations, partly followed other tracks than those originally planned..

I owe my best thanks to the Chief of the Clinic, Professor Knud Faber, for urging me to take up blood sugar studies on the whole, for helping me in every way to remove practical difficulties, and for much good advice in the carrying out of my work.

Doctor Julius Hartmann, Lecturer at the Royal Technical College in Copenhagen, has with great kindness helped me with that part of my work, which touches upon the technique of

measurement, more especially he has enabled me to express my results in an understandable way in adequate curves. For this assistance I wish to express my best thanks.

I am further much indebted to many physicians and students and to some nurses who have partly placed themselves at my disposal for experimental work, and partly induced their relatives to do so. Finally I must express my thanks to the Assistants at the Laboratory and other friends who have most unselfishly extended me various help.

# CONTENTS

## SECTION I:

	Page
Oscillations in the Blood Sugar Concentration .....	1
Oscillations in the Blood Sugar after Administration .....	7
Oscillations in the Blood Sugar after Administration in Diabetics ...	9
Oscillations in the Blood Sugar after Administration in Normal Per- sons .....	14
Oscillations in the Blood Sugar in Fasting Diabetics .....	23
Oscillations in the Blood Sugar in Fasting Normal Persons .....	27
The Reality and Significance of the Oscillations .....	33
Variations in the Sugar Concentration in Venous Blood .....	51

## SECTION II:

The Rise in the Amount of Blood Sugar after Administration .. .	59
The Rise after Administration in Normal Persons .....	69
The Rise after Administration in Diabetics .....	97
The Rise of the One-Gram Curve after Fasting and when the Glyco- suria has Disappeared .....	157
The Results Relating to the Diabetics' Tolerance and the Possibility of a Funktion Test .....	161
Funktion Test in the Unclassified Glycosurias .....	167

## SECTION III:

The Distribution of Glucose between Plasma and Blood Corpuscles..	172
Distribution in Fasting Persons .....	175
Distribution in Fasting Healthy Persons without Diabetes in the Family	176
Distribution in Fasting Diabetics .....	178
Distribution in Fasting Healthy Persons with Diabetes mellitus in the Family .....	188
The Change in B/P after Administration .....	191
The Change in B/P after Administration in Normal Persons .....	193
The Change in B/P after Administration in Diabetics .....	195
Distribution Tables .....	204
 Danish Resumé .....	 217





## SECTION I

### Oscillations in the Blood Sugar Concentration.

At a meeting of the Danish Society for Internal Medicine H. C. Hagedorn (21) showed curves which proved that after administration the blood sugar did not immediately come to rest when the original height was reached, but rose and sank again in rather small waves.

The same phenomenon was observed at the clinic here, and as it was also noted that diabetics' blood sugar was not absolutely constant in the morning although on the same diet, and that double determinations while fasting now and again showed larger deviations than could be attributed to uncertainty of analysis, it was decided to investigate whether the current view that the blood sugar on a fasting stomach has a constant value in the same individual holds true, and also the details of the variations in the blood sugar after administration.

There is very little dealing with this subject in the literature. Bang (1) has collected some investigations of other authors on fasting persons, which show that the blood sugar may vary from day to day in the same individual. Liefmann and Stern found 0.08, 0.10, and 0.09 % in 3 tests on the same person. Hollinger found 0.074 and 0.068 in 2 tests. Bang believes that the variations found may be attributed to previous food. Purjesz (43) investigated the blood sugar in 4 fasting persons on a constant diet for 2 and 3 days with a few days' interval. He also finds small variations in the same person from day to day. Baudouin (2) examined 3 blood samples from a woman which were taken on the same day at intervals of about one hour while the woman was resting. He found that with sufficiently

long intervals of time after meals the blood sugar is constant under the given conditions. From recent investigations also, e. g. those made by Hagedorn (23) with another object, we can conclude that the blood sugar must vary a little from day to day in a fasting person. This is so far a well known phenomenon but seems to be little regarded. At the same time, as mentioned, the view of Baudouin which moreover was held before his time, that the normal amount of fasting blood sugar is constant on the same day in the same person, seems to be the prevailing one. Curiously enough the same is assumed to be the case in diabetics on constant diet even though their blood sugar is increased. As the blood sugar of diabetics may diminish during fasting, the constancy of the morning amount, at any rate when it happens might be dependent upon whether the samples are taken at exactly the same time on the different days. In the curves taken after the administration small irregularities are frequently to be observed, but the respective authors do not seem to have paid any further attention to them.

In the investigations to be recorded here, the ferricyanide method worked out by Hagedorn and Norman Jensen (24 & 23) was used. This micro-method is admirably suited to series of investigations. The method is briefly this: The blood is measured with a pipette in a quantity of 0.l.c.c. The proteins are precipitated with zinc hydroxide in a bath of boiling water for 4—5 minutes. (Precipitating liquid: 0.l.c.c.  $\frac{n}{10}$  sodium hydroxide, — 5 c.c. 0.45 % zinc sulphate). It is then cooled.

Filtration through a washed cotton-wool filter which is then rinsed with 3 c.c. water twice.

To the filtrate is added 2 c.c.  $\frac{n}{200}$  potassium ferricyanide solution containing 1.06 % sodium carbonate which has been heated to redness.

Reduction in a water bath at 100° for 15 minutes. Then cooled. Addition of 3 c.c. of the following liquid:

potassium iodide .....	25
zinc sulphate .....	50
sodium chloride .....	250
distilled water .....	1000

Shaken.

Addition of 2 c.c. 3 % acetic acid.

Allowed to stand for at least 5 minutes.

Titration with  $\frac{n}{200}$  sodium thiosulphate solution. Indicator, 1 % starch solution in saturated sodium chloride solution. The solutions were prepared at the clinical laboratory and care was taken that the chemicals used fulfilled the tests used by the authors (see Hagedorn's thesis 1921). Only in some of the experiments which form the basis of the last section of this work was a glacial acetic acid used in the preparation of the 3 % acetic acid which showed a rather larger iodine binding power than they considered permissible. This glacial acetic acid only reacted with 0.02 c.c.  $\frac{n}{200}$  potassium iodate solution in the given dilution and quantity. A calculation seemed to show that not even this iodine-binding capacity could perceptibly influence the analyses.

Before starting each titration the sodium thiosulphate solution was controlled with a  $\frac{n}{200}$  potassium iodate solution.

The 2 c.c. pipettes were calibrated by weighing the water they held; the 0.1 c.c. pipettes, as the authors advise, by comparative titration with a 2 c.c. pipette, measuring from a 0.1 n and 0.005 n potassium iodate solution respectively.

All the analyses were carried out on the day the blood samples were taken. The sugar values were read from the empirically determined table given by Hagedorn and Norman Jensen.

Before this work was begun I had used this method for about six months. An investigation of the uncertainty\*) (28) by determining the content of sugar in a sugar solution in a series of 10 samples, gave  $\pm 5$  (0.005) as the greatest deviation from the mean, calculated as sugar. With regard to the accuracy of the method for sugar determinations, 98 % sugar was found in a preparation in which another investigator found 97.6 % glucose by Kjeldahl's method. On dessication in the vacuum at 110° C. there was a loss in weight of 2.16 %. Frequent analyses of the sugar solution always gave values which agreed within the limits of the deviation. I had determined the

---

\*) In this work a terminology is used, in which the word "uncertainty" corresponds to the term "incidental error" of the method, the word "error" is only employed as equivalent to the term "systematic error" in the old terminology.

uncertainty a few times with short series of analyses on venous blood without being alarmed of the results; they fell within the limits of the deviation which had been found in the sugar analyses. It was now however found necessary, in view of the small amplitude of the experimental curve, to undertake a more thorough investigation of the uncertainty on venous blood for the calculation of the mean deviation. An attempt was first made to use venous blood for these determinations, without any addition and without shaking, the blood samples being sucked up as quickly as possible after being taken, before clotting took place. In this way however large deviations now and again occurred, the cause of which we will leave till the end of this section.

In determining the uncertainty we must be sure of having a homogeneous medium, and in order that the blood might be shaken a small unweighed oxalate crystal was added in some cases, and a citrate solution until a concentration of 1 %, in others. In the case of the oxalate blood the tube was now shaken, a sample pipetted off, and it was then shaken again between each sample removed. Even this had its difficulties partly on account of the froth produced by shaking, and partly on account of the blood which between each sample remained hanging on the side of the glass, and also because the blood sometimes haemolysed as the amount of oxalate was not weighed and the concentration was therefore not correct. Haemolysis renders the analysis impossible as the coagulated protein in such samples cannot be filtered off. The oxalate determinations however were carried out by this method on a quantity of non-haemolysed blood.

In the citrate determinations a moderate quantity of blood was put into a graduated tube with the measured amount of citrate solution. The tube was corked and well shaken for a few minutes. A part of the blood was poured into a small glass tube whose surface afforded but slight chance of evaporation, and from this blood 10 samples were taken as rapidly as possible without shaking between the several samples. Then the first tube was shaken afresh, a portion of the blood again poured into a small tube, and so on. In this way the froth was avoided although the blood was drawn up immediately after



Mg. sugar in	203	Mg. sugar in	9th. series	107
100 c. c.	205	100 c. c.	276	109
oxalate blood	205	citrate blood	274	105
1st. series	207	6th. series	272	109
165	207	286	272	105
161	205	284	274	110
163	4th. series	284	276	13th. series
163		286	276	
161	203	286	280	103
165	201	288	278	107
167	201	282	280	103
165	203	282	10th. series	107
163	201	286		107
161	201		114	110
165	201		110	105
165	201		110	103
160	201	7th. series	112	105
163	203	286	109	14th. series
2nd. series	199	282	110	
	197	278	112	112
145	201	286	107	109
140	203	274	112	109
142	201	278	112	107
144	201	282	11th. series	110
142	201	280		112
142	5th. series	282	103	103
144		284	101	110
142	201		101	107
145	197		103	107
144	201		103	15th. series
3rd. series	201	8th. series	105	
	201	276	103	92
205	203	280	105	85
201	203	282	103	89
207	205	278	105	87
205	201	284	12th. series	87
205	201	284		89
209	203	282	109	87
203	205	280	109	87
205	203	280	105	91
207	201	284	109	87

shaking, as it must be. All the determinations are in the table on p. 5. There are 5 series of oxalate blood, of rather different length, and 10 series of citrate blood, of 10 analyses each,

Series Number	Number of Analyses	Mean	Mean Deviation	Greatest Deviation $\frac{+}{-}$
1	14	163	2,09	4
2	10	143	1,63	3
3	16	205	1,93	4
4	18	201	1,45	4
5	14	202	2,04	5
6	9	285	2,05	3
(7	10	281	3,80	7)
8	10	281	2,71	5
9	10	276	2,90	4
10	10	111	2,00	4
11	10	103	1,49	2
12	10	108	2,15	3
13	9	106	2,45	4
14	10	109	2,75	6
15	10	88	2,13	4

a few of which however are missing. There are 170 analyses in all, only 160 of which are taken into account. As will be observed, an analysis in the second citrate series shows a greater deviation from the mean than is seen elsewhere, and the series has a considerably larger mean deviation than the others. When pipetting this series I made the mistake of letting the tube with the shaken blood stand for about 5—10 minutes and afterwards continued the pipetting without further shaking. It is obvious that if sedimentation of the blood corpuscles is of any consequence, standing will destroy alle homogeneity of the contents of the tube. Later investigations have proved that sedimentation may easily have an influence as great as is surmised here, especially when diabetic blood is used as in this case. I have therefore not scrupled to reject this series.

From the present investigations I draw the conclusion that the uncertainty is independent of the concentration of sugar in the blood. We therefore only have one mean deviation due to the uncertainty of the method to reckon with in interpreting the deviations of the curves. The mean deviation calculated from all the series of experiments is  $\pm 2.1$  (0.0021).

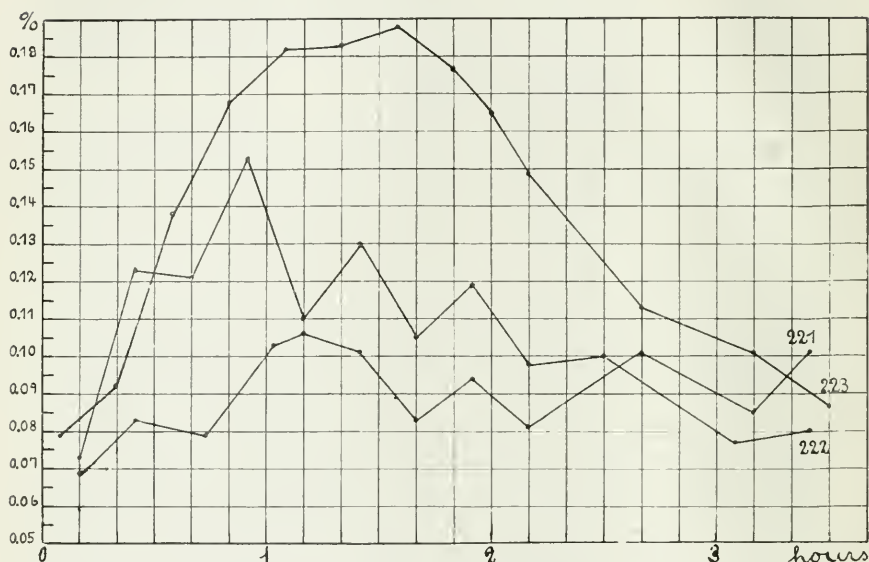
## Oscillations in the Blood Sugar after Administration.

What is the significance of the previously mentioned »after-waves« following absorption, observed by myself and others? That they are an expression of an intermittent absorption from the intestine is hardly likely. It is more probably the blood sugar regulation that progresses at intervals which is more evident when absorption decreases.

The problem as to whether absorption is not yet finished at this time, and whether the waves in question are directly referable to the sugar absorbed by the intestine, does not belong here. At all events the after-waves are observed at a time when both absorption and the forces whose function it is to get rid of the sugar from the blood, must have small amounts to work upon. It was therefore interesting to enquire whether by a suitably small administration a curve could be produced which would exhibit oscillations in its entire course. Curve no. 221, p. 8, which is taken from a diabetic, 18 years old, shows with perfect clearness that this can be done. The patient received 10.5 gm. glucose in 105 gm. water, which corresponded to 0.25 gm. per kg. body-weight. The deviations were so large that they greatly exceeded the limits of uncertainty. In all the series for the determination of the uncertainty no deviation exceeded  $\pm 0.006$ . The patient's fasting blood sugar was comparatively low (0.069), and the waves therefore, in spite of their relatively great amplitude, did not exceed the limits we usually consider to be normal.

Large oscillations are seen in the blood sugar during the 3 hours the experiment lasted. Curve no. 222, p. 8, comes from the same patient after administration of double the amount, i. e. 0.5 gm glucose per kg. The glucose was dissolved in 10 gm. water per gm. given. Waves of decreasing size are here seen superimposed on a rise of the level of the whole blood sugar. Curve no. 223, p. 8, is again from the same patient. This time 0.75 gm. per kg. was given, dissolved in water in the same proportion as before. This curve shows one large rise without any waves on it. It is a typical illustration of the general view of what happens to the amount of blood sugar after the administration of a large quantity of sugar.

All the 3 curves relate to blood from the ear, and were made while the patient was lying in bed. The interval between the taking of each sample in the two first hours the experiment lasted, was a quarter of an hour. (A little irregular in the beginning of 221). It now occurred to me that we might expect



Fasting male diabetic of 18. First sample taken just before, the rest after administration.

Curve no. 221. Dose: 10,5 gram glucose in 105 c.c. Water.

" " 222. " 21,0 " " " 210 " "

" " 223. " 31,5 " " " 315 " "

Show increasing of the small waves when the dose decreases. (<sup>1</sup>/<sub>2</sub>).

to see more if the samples were taken more frequently. If for example, the waves become shorter with increasing absorption, too long an interval between the samples might be expected to delete them.

A priori we should expect to see more, the more frequently samples are taken up to a certain point which experience alone can teach. The remaining investigations of this section were therefore carried out in the following manner: the interval between the samples was 2, 3, or 5 minutes determined by the aid of a stop-watch. The individuals to be investigated lay on

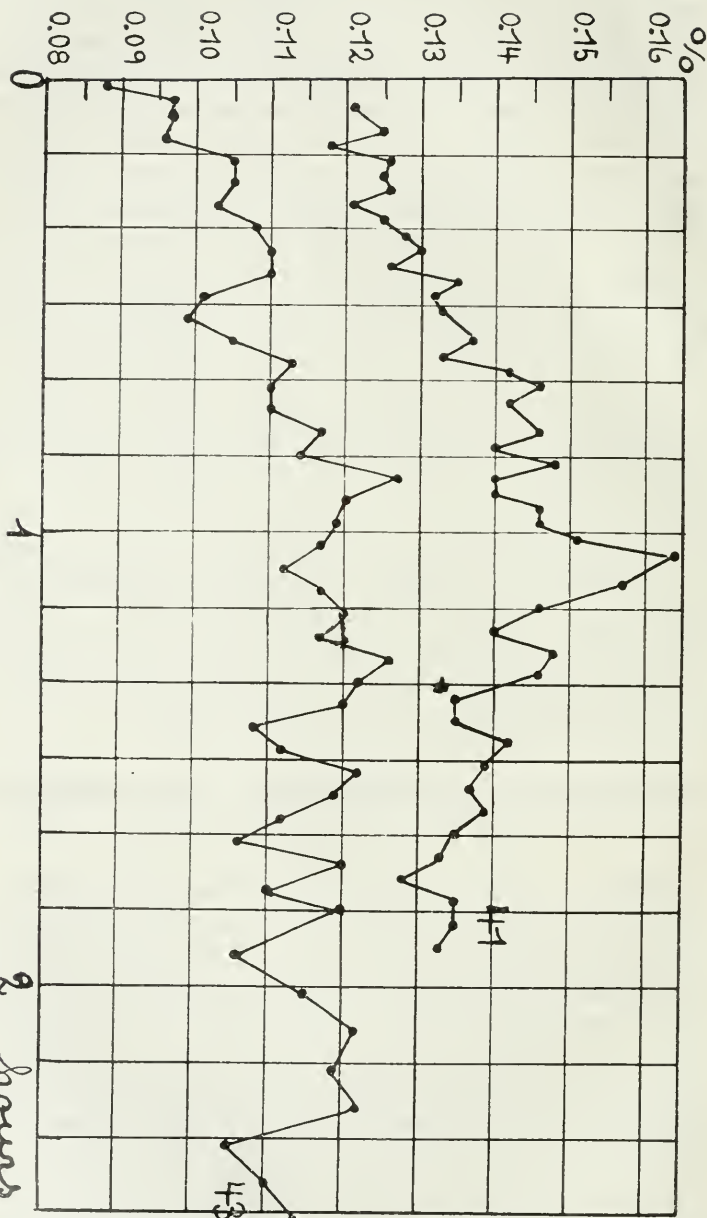


a stretcher in the laboratory while the samples were taken. The patients were carried there directly from their beds. The healthy persons from outside, walked, cycled or rode there, just as they chose. Usually they had about half an hour's rest before the experiment. In order to induce healthy persons to undergo so lengthy a test it was found necessary to give them some light literature to read. The patients were given the same opportunity but only availed themselves of it to a slight extent. All the administrations took place on an empty stomach. The samples were taken from the ear after rubbing and a prick, some millimetres deep in the edge of the lobe of the ear with a lancet. The ear was dried thoroughly with a piece of cotton-wool before each sample was taken. As a rule the blood then issues in drops in sufficient amount with slight pressure on the ear. If the flow ceases a new incision is made. The first drop or two of blood is wiped away before the pipette is filled.

In all the curves the abscissae represent time, a millimetre corresponding to a minute. The ordinates represent the sugar percentage, a millimetre corresponding to 0.001 %. By percentage is meant the number of grams of glucose in 100 c.c. of blood. In all the administration curves in this work, the first sample is taken before, the rest after the dose.

## **Oscillations in the Blood Sugar after Administration in Diabetics.**

Curve no. 43. p. 10, shows the result of a relatively small dose, that is to say a dose which only produces a slight variation in the amount of blood sugar. A small rise in its general level is seen. The surface of its niveau merely consists of small waves without any well marked crests. There is nothing of the smooth course we are accustomed to see. We shall return later to the question whether these waves are not merely irregularities due to the method. The dose in this case was 15 gm. of glucose in 160 c.c. of weak coffee without any addition. The absolute size of the dose is not of any importance in itself for our purpose, as it is only the shape of the curve which we wish to discover. The size of the rise may have an



Male diabetic, of 22.  
 Curve no. 41. Dose: 10 gram glucose in 160 c.c. coffee. Curve no. 43. Dose: 15 gram glucose in 160 c.c. coffee.  
 Especially no. 43 shows a number of oscillations at an only slight altered level. ( $1/1$ ).

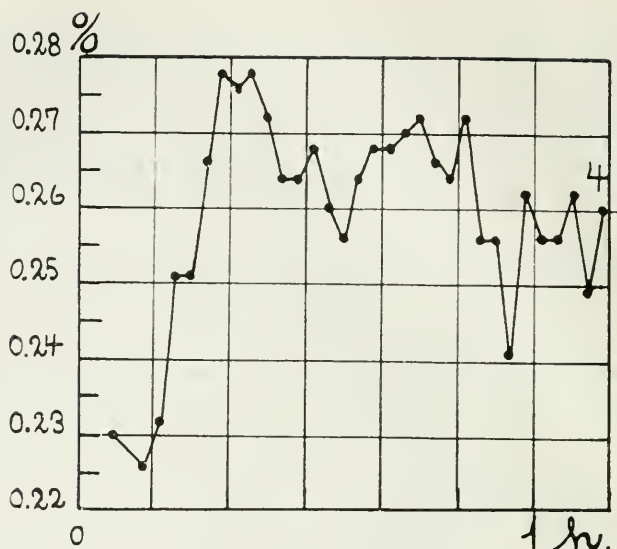
influence upon this, but the rise depends principally upon the patient, and secondly of course upon the dose also. Of more importance for the oscillations, or lack of oscillations, is perhaps the kind of administration. In this case however only glucose dissolved in 160 gm. of coffee was employed, and in a few cases, white bread together with the same amount of black coffee.

The next curve, no. 41, p. 10, refers to 10 gm. of glucose. This curve again is not smooth. The oscillations however are so small that they can hardly be regarded as such, at any rate without being tested by the law of error. The interesting point in this curve is its relatively high apex of short duration. It will be seen how easily the top of the curve might have been missed by longer intervals between the taking of the samples. The apex is certainly not due to chance because a similar one is seen in curve 40 from the same patient which will be given in the next section. The rise in the other parts of the curve is not very pronounced as is also the case in curve no. 43.

Curve no. 4, p. 12, is obtained from a 26-year old female diabetic after taking 5 gm. of glucose. In this curve a larger rise of the entire curve is seen. It begins immediately and it continues rapidly and fairly smooth until the top of the curve is reached. Then marked variations appear on the top of the curve and on the beginning of its fall.

The next curve no. 18, p. 12, shows a rather large fall immediately after the administration, and then rises with a single oscillation to the top where there are numerous oscillations as in the preceding curve. It relates to a 36-year old male diabetic. The dose was 10 gm. of glucose.

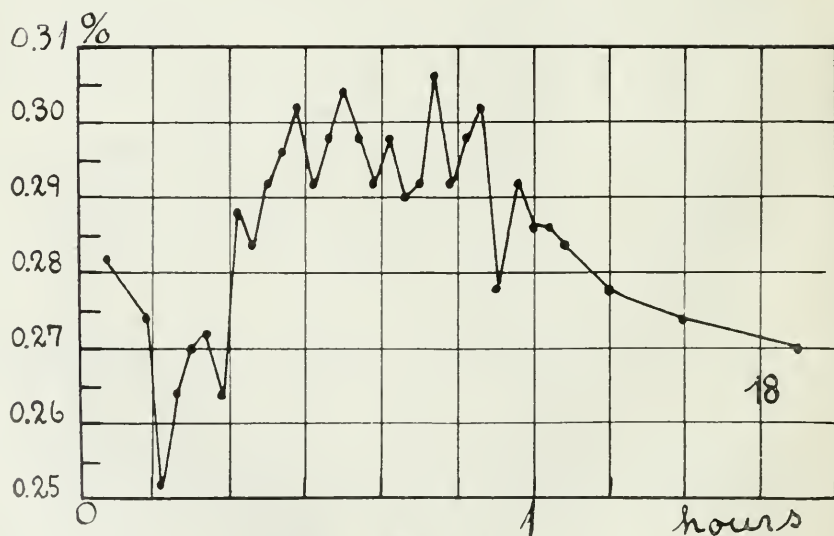
The next curve is again from a young woman 21 years old, curve no. 20, p. 13. The dose was only 10 gm. of glucose but the rise was high. The rising branch is smooth but there are variations on the top, and the falling portion displays a staircase like fall which is also apparent on the falling portion of the following curve no. 53, p. 13, from a diabetic of about 30 years of age. Further inspection of these curves gives us an idea of the extent to which even an interval of 5 minutes between the samples can produce a smoothing out of the curves.



Curve no. 4. Female diabetic of 26.

Dose: 5 gram glucose in 160 c.c. coffee.

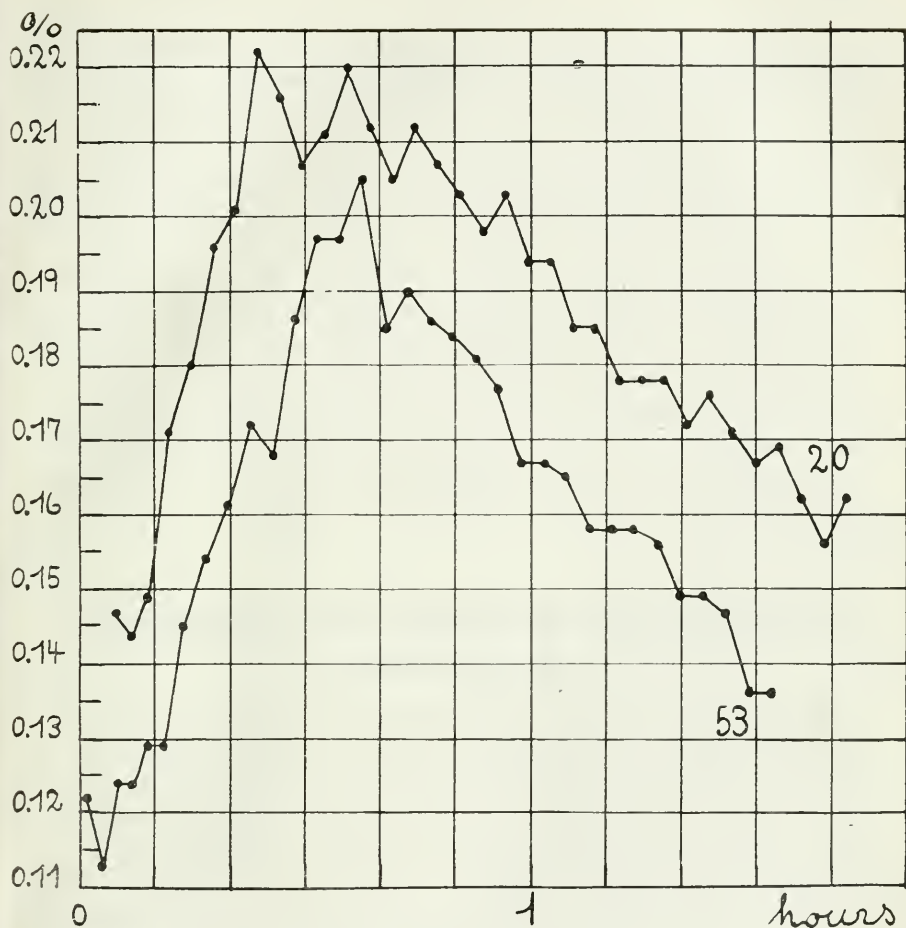
Shows oscillations when the blood sugar level only change slowly. ( $\frac{1}{1}$ ).



Curve no. 18. Male diabetic of 36.

Dose: 10 gram glucose in 160 c.c. coffee.

Shows the top oscillations. ( $\frac{1}{1}$ ).



Curve no. 20. Female diabetic of 21.  
Dose: 10 gram glucose in 160 c.c. coffee.

Curve no. 53. Male diabetic of 35.  
Dose: 15 gram glucose in 160 c.c. coffee.  
Both showing a staircase like fall. ( $\frac{1}{1}$ ).

These examples are sufficient to elucidate this part of the problem we are concerned with. In addition, numerous blood sugar curves of diabetics after the administration of glucose will be found in the following section of this work, all of which will serve further to illustrate the problem of oscillations.

At this point no opinion will be given on the significance of the irregularities found in the blood sugar curves. It was only to be stated that such occur. After glucose administration in diabetics a smooth rise and fall was usually not found, when the blood samples were taken from the ear at intervals of only 2—3 minutes. The curve however consisted of sometimes, several and sometimes, few waves. These are especially seen when the curve forms a »plateau«, that is to say when there is no further rise or fall in the general level of the blood sugar, that is when the dose has been relatively small or when the rise in the blood sugar with large doses has reached its climax and then persists for some time. But the variations may also be found on the rising or falling limb of the curve. Sometimes real waves are not seen, but only a staircase-like rise or fall of the curve.

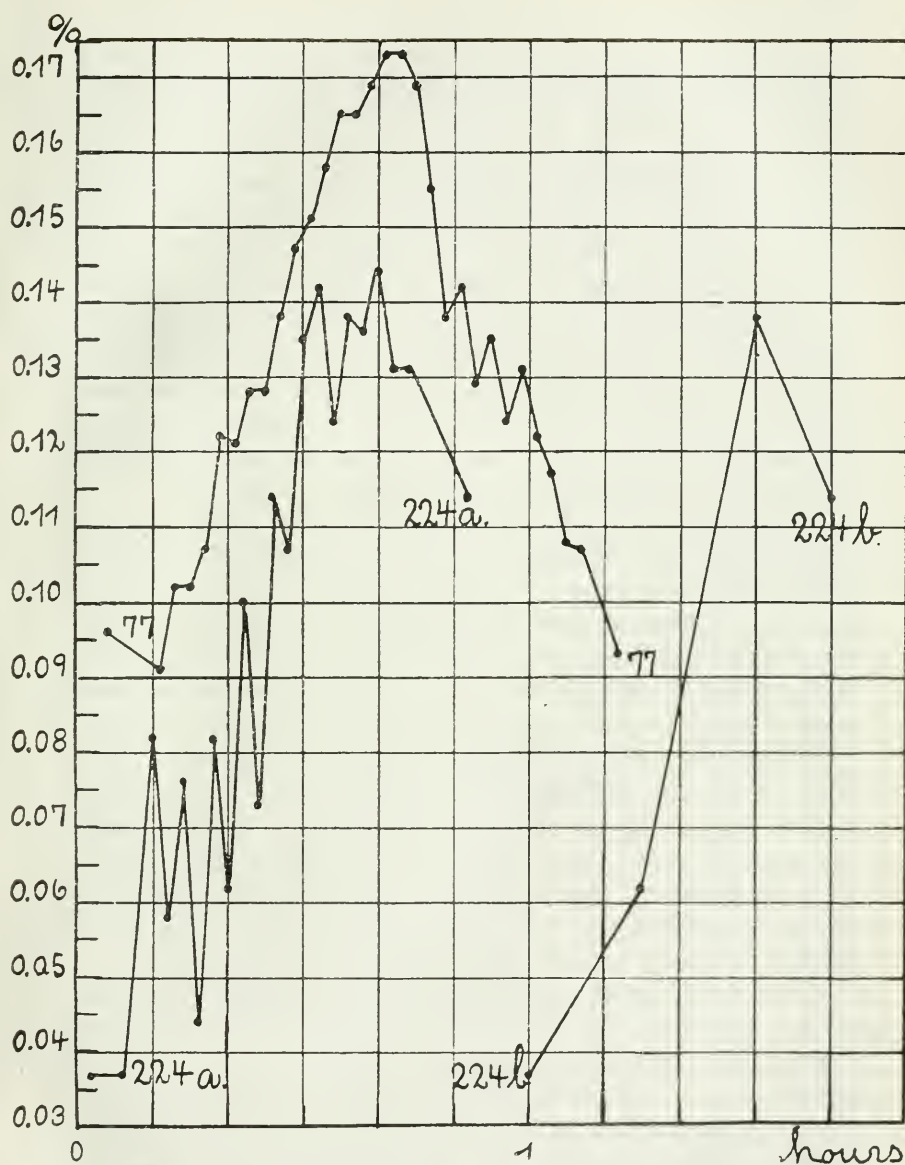
## **Oscillations in the Blood Sugar after Administration in Normal Persons.**

Of the curves relating to the blood sugar in normal persons some examples are introduced, as in the case of diabetics, to illustrate the variations that occur, and the reader is further referred to the investigations in the next section which also deal with the administration of sugar in normal persons although with another object.

Curve no. 77, p. 15, refers to a 19-years old female student who was perfectly healthy and had no knowledge of diabetes in her family, which also applies to all the individuals who are stated to be normal in this article. The curve shows the effect of the administration of 30 gm. of glucose in the usual 160 c.c. liquid, this time tea, as she did not like coffee. It will be noted that at no point has this curve anything which might be interpreted as an oscillation. Its course is smooth. The movement is perhaps a bit quicker at the beginning of the fall than later, which is all the irregularity that can be detected.

Curve no. 224, p. 15, which also refers to a female student, 19 years of age, is of quite another type. The interval between the taking of the samples is here again only 2 minutes,





Curve no. 224 a. Normal female person of 19. Dose: 100 gram glucose in 200 c.c. water. Shows very short and deep oscillations.

Curve no. 224 b. The same as 224 a only showing the points with  $\frac{1}{4}$  hours interval. By this the oscillations disappear.

Curve no. 77. Another normal female person of 19. Dose: 30 gram glucose in 160 c.c. tea. Contrast with no. 224 a by its smooth course. ( $\frac{1}{4}$ ).

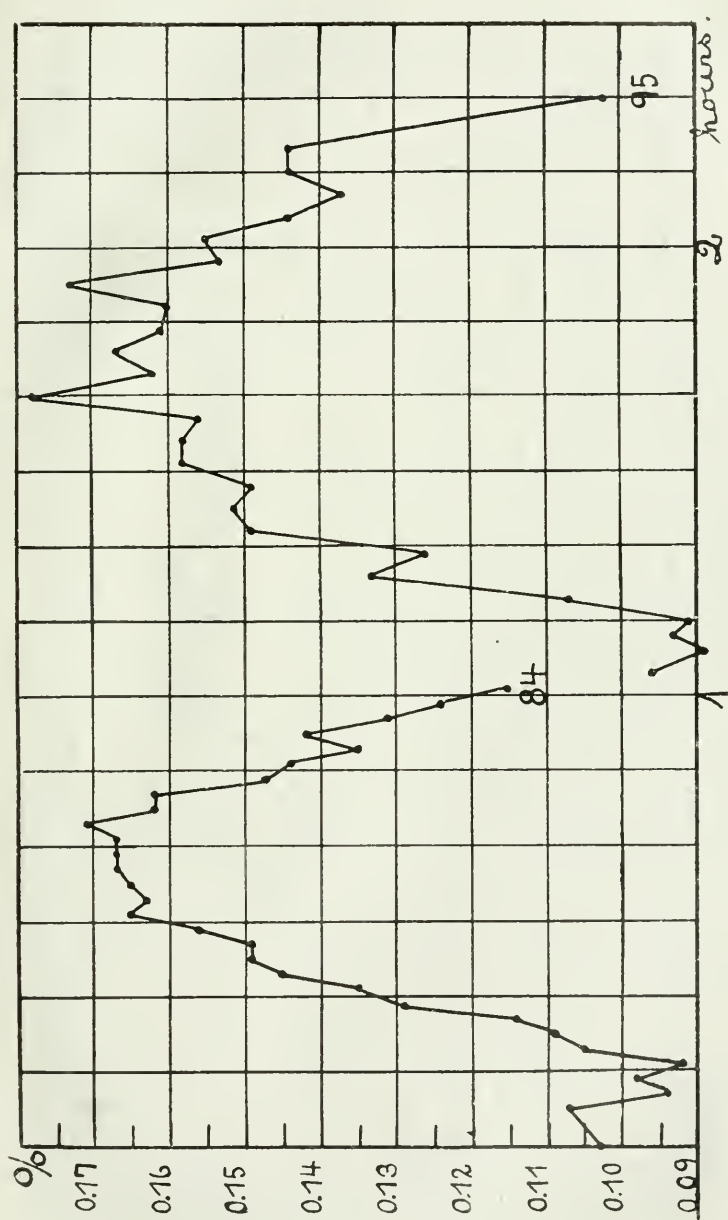


but in this space of time large changes in the blood sugar concentration take place from sample to sample, which show themselves as regular, short, deep waves on the rising portion of the curve. The dose was 100 gm. of glucose in 200 gm. of water. That the difference in the dose is the cause of this difference in the irregularities is scarcely credible. There are plenty of curves relating to doses equally as large, but none of them show approximately such great and regular variations on the ascending part. But there is another fact which was only present in this individual, and which perhaps might be suspected of being the origin of the extraordinary variations, and that is that the value for the fasting blood sugar was so extremely low in her case. As will be seen this was only 0.037, the reason for which I am utterly at a loss to explain.

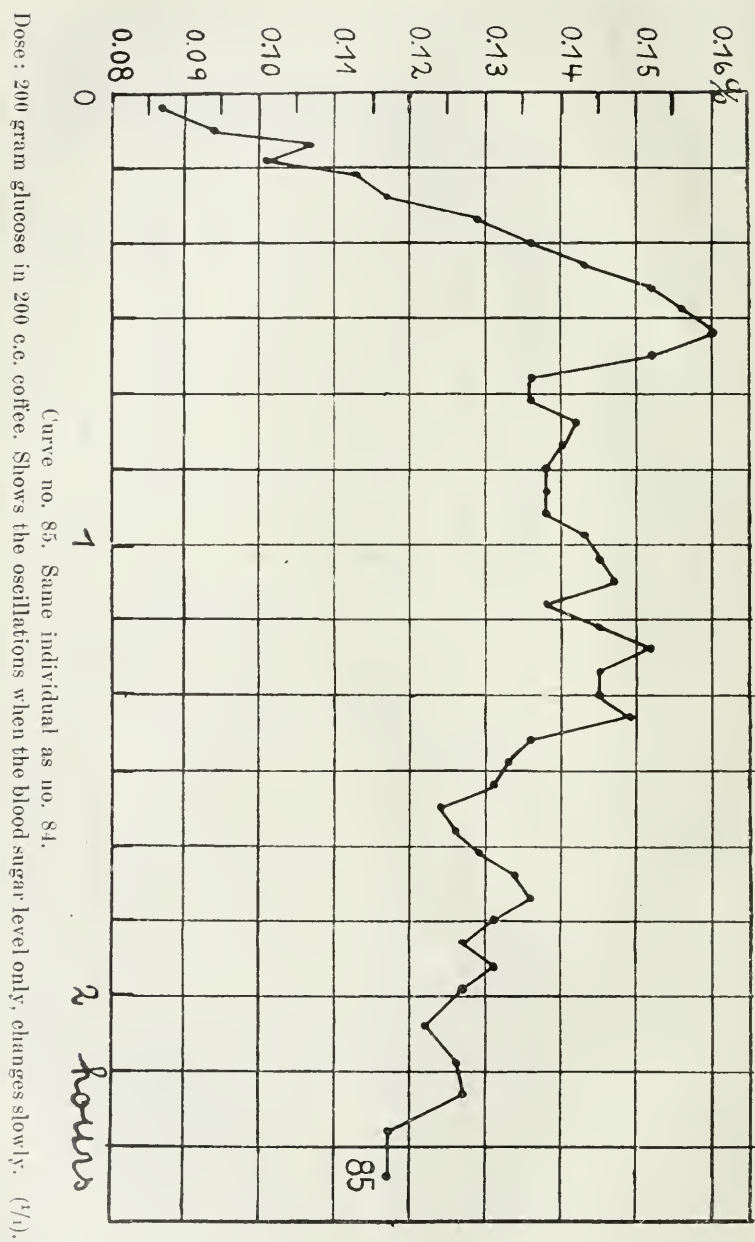
Regarding the fact that such irregularities were found in this case only, one is naturally alive to the possibility that a displacement of the times of taking samples may easily obliterate the oscillations, just as a longer interval between the samples can do. With respect to the influence of displacement of the times it will be found that the irregularities disappear when a curve is drawn through the middle points of all the lines joining the crests with the troughs of the waves in curve 224 a. As for the different intervals of time between the samples attention is drawn to curve 224 b, that is drawn through the points of curve 224 a which have an interval of a quarter of an hour between them. The fact is however that I have only found this single curve of this definite type, and I do not know whether in reality it represents anything extraordinary.

Curve no. 95, p. 17, refers to a woman of 38 after receiving 30 gm. glucose in 160 c.c. tea. The results of the analyses several times show an arrangement in small groups which indicate, just as the waves do, that the blood sugar concentration changes in small leaps. We saw the same thing especially in curves 20 and 53 in diabetics. On the top of the curve there is a small plateau with a few short but rather large oscillations.

Curves 84, p. 17, and 85, p. 18, are from the same person a male medical student, 20 years of age. The first curve is the result of a dose of 30 gm. glucose and the second, a dose of 200 gm.



Curve no. 84. Normal male person of 20. Dose: 30 gram glucose in 160 c.c. coffee. Shows almost smooth course.  
 Curve no. 95. Normal female person of 38. Dose: 30 gram glucose in 160 c.c. coffee. Shows the top oscillations. ( $\frac{1}{1}$ ).

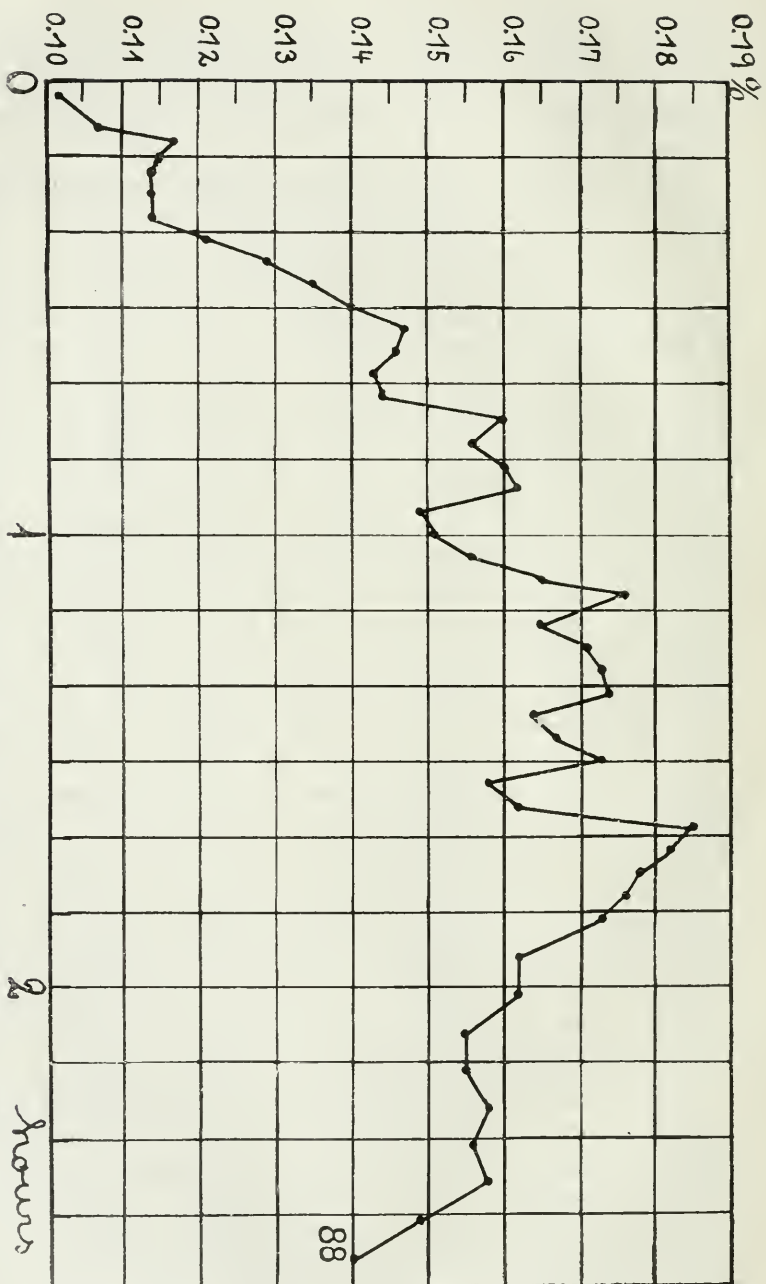


Curve 84 exhibits practically a smooth course with a rather high and rapid rise and a quick fall after having remained at its climax for only a few minutes. No. 85 rises just as quickly and evenly, but then forms a slowly falling plateau with waves of variable size.

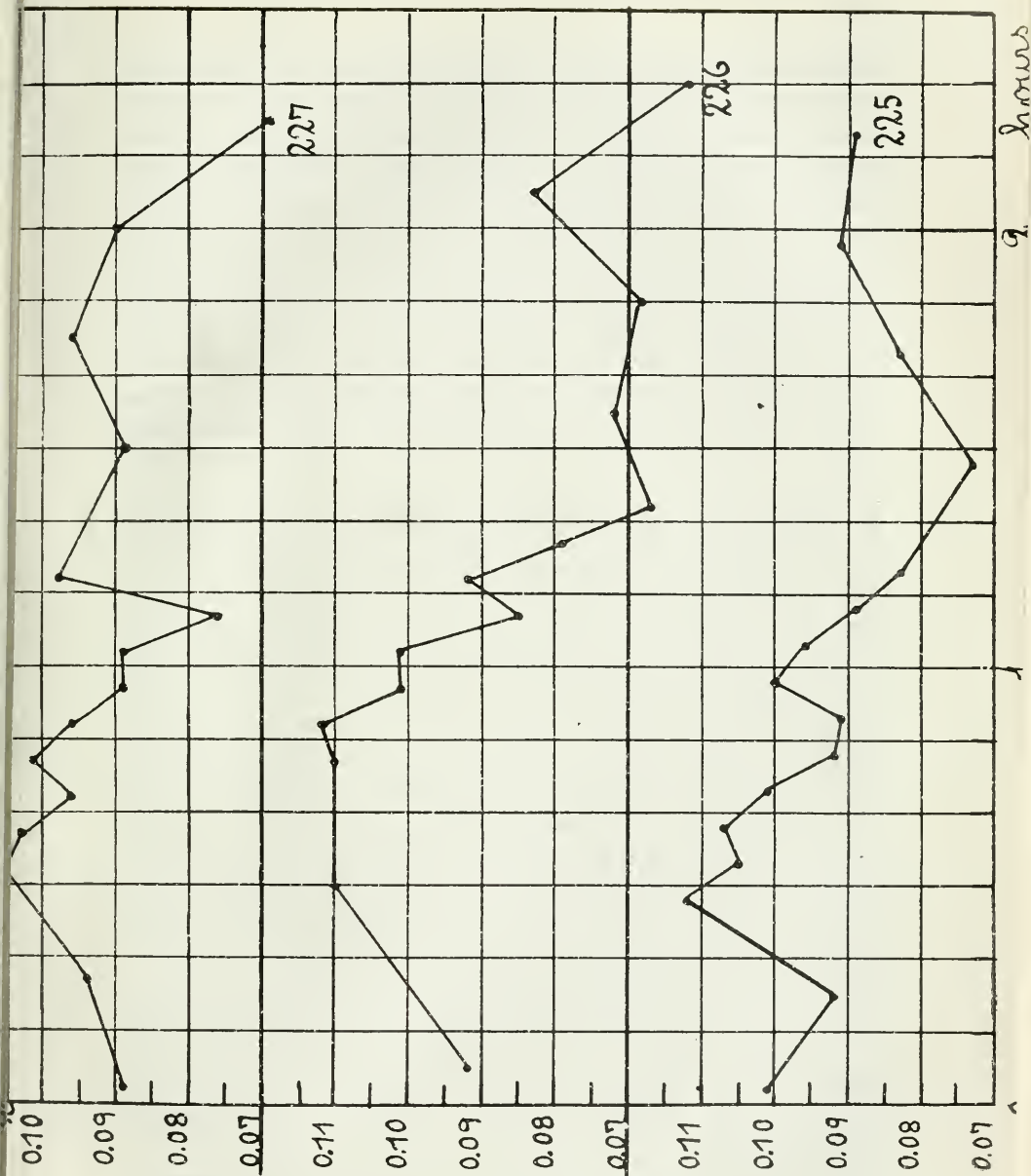
The next curve, no. 88, p. 20, is from a man of about 30, also after a large dose of 200 gm. It shows exactly the same as the preceding one, — a rise to an undulating plateau.

In all the curves so far, there has been a rather considerable rise in the blood sugar concentration. I have made 10 experiments in normal people, in only a few cases of whom the blood sugar rose to 0.12 %. As a rule it did not exceed the limit which in my experience forms the maximum for the normal fasting individual, namely about 0.11 %. These tests were carried out by giving the dose 30 gm. white bread and a cup of black coffee. The persons investigated were all doctors and students between the ages of 20 and 30. The experimental conditions were as before. The interval between the samples were only limited to 5 minutes when the top of the curve was expected, as will be seen from the curves. Numbers 225 and 226, p. 21, are examples from these experiments. It will be observed that despite the small dose there is a decided change in the blood sugar. It is however not exactly the rise that is the characteristic of this movement. After a slight rise of 10—20 % in curve 226 the blood sugar falls about 40 %, rises and falls again dropping as low as 0.06 %, a value which would be generally reckoned subnormal on a fasting stomach, although the boundary is less sharp downwards than upwards. In curve 225, another, larger wave is to be seen, just beginning but not completed, but the type is just the same. In curve 227, p. 21, two large waves are seen on which there are less definite small waves. 226 and 227 represent men, and 225 a woman.

If now we try to collect together the main points these curves have taught us, we first of all see that there is no fundamental difference between diabetics and normal persons. Oscillations in the blood sugar are found in both classes of individuals after administration of glucose. Curves 84 and 85 alone might, at first sight, incline us to believe that the conditions here were the opposite of those present in diabetics. We see here prac-



Curve no. 88. Normal male person of about 30. Dose: 200 gram glucose in 200 c.c. coffee. Shows the rather brisk oscillations, when the surface of the increased blood sugar forms a plateau. (1/1).



Curve no. 225.  
Normal female  
person of 25.  
Dose: 30 gram  
white bread  
and 160 c.c.  
coffee.

Curves no. 226  
and 227.  
Two normal  
male persons  
of about 20.

Dose:  
Same as in 225.

The 3 curves  
show the brisk  
oscillations in  
the blood sugar  
concentration  
at the normal  
level. (1/1).



tically no oscillations after the small dose, but many well marked ones after the large dose. Against this conception however militates the fact that there are the variations after taking a small quantity of white bread. Oscillations occur especially after the smallest and largest amounts, but they are less marked after intermediate amounts are taken. Nevertheless we find a common factor both as regard the oscillations as such and also with respect to diabetics and normal persons. It is the plateau formation, upon which it depends and not directly, the size of the dose. With small doses oscillations are seen in the amount of blood sugar without any rise in the general level during the experiment, the plateau lying at the normal height of the blood sugar. With larger doses the whole level is raised usually by a relatively even rise, and then a plateau is formed at this new elevation, some time elapsing before the blood sugar again falls to any great extent, or just begins to fall. In accordance with this view it naturally follows that we shall find few waves with moderate doses of glucose in normal persons. In this case the curve makes a rapid rise followed by a quick fall, in other words no plateau is formed, the place where the irregularities usually occur is absent, and we do not find them. It would be interesting to see whether the oscillations occur when such a curve has reached its original level and can run further as a normal plateau, and also how long the waves in the amount of blood sugar continue after the administration. The first curves given, numbers 221 and 222, p. 8, showed variations for 3 hours and in a healthy woman I found oscillations 3 hours after merely a cup of coffee with a rusk. Moreover, A. Th. B. Jakobsen, who knew of these investigations partly from the director of the clinic, Prof. Faber's criticism of a doctor's thesis in June 1921, has confirmed them by showing a curve (34\*) in the Danish Society for Internal Medicine, which exhibited oscillations from one meal to another on the same day.

We have now arrived at the next question in this section: Does the blood sugar vary on an empty stomach, or in other words, do the waves in the amount of blood sugar continue as long as about 10 hours after taking anything?

---

\*) Jydsk Medicinsk Selskabs Forhandlinger

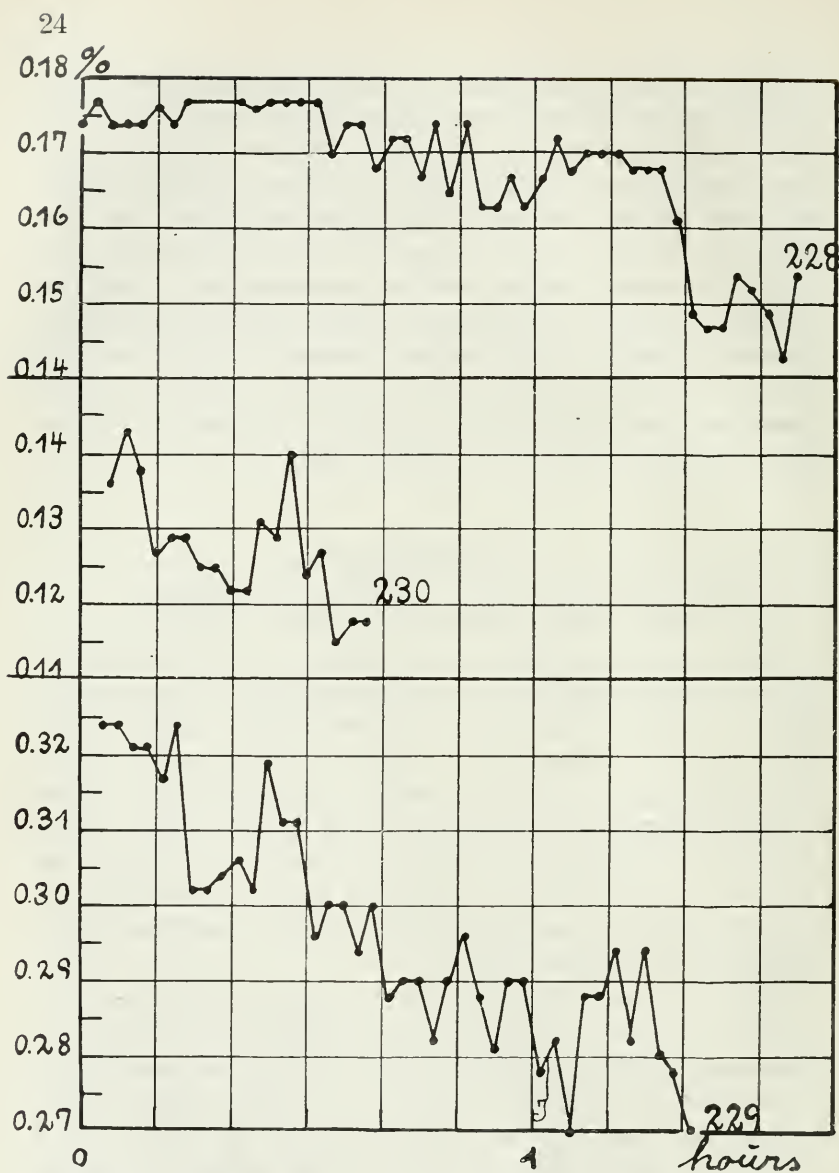


When it was stated that the plateau in the blood sugar curves were the places where the oscillations especially occurred it was meant that the variations in the form of broad waves were practically exclusively found in these situations, while the short, though sometimes deep waves which are often seen while the blood sugar is actively rising or falling are also found in the relative calm of the plateau formations. These last waves may even be still oftener present on the ascending and descending parts of the curve, but the more rapid movement of the blood sugar makes it possible for them to partly or entirely avoid our observation, since absolutely continuous investigations of the ear blood cannot be carried out.

## Oscillations in the Blood Sugar in Fasting Diabetics.

The arrangement of the experiments was always the same as in the investigations after administration of glucose etc. The last meal was at 6 p. m. on the previous evening. The person to be investigated was carried directly from his bed to the laboratory on a stretcher where he lay during the whole of the experiment. An assistant noted the time with a stop-watch. The samples were taken from the ear. Examples are given from patients with increased blood sugar with and without glycosuria, and from patients with normal blood sugar with and without glycosuria.

The curves no. 228 and 229, p. 24, relate to a male diabetic of 18 years of age with glycosuria. No. 229 started with a very high blood sugar value, namely 0.324 for the first analysis. In the course of an hour we see his blood sugar during rapid upward and downward movements, sink to 0.278, that is a fall of 0.040 %. Curve 228 however alters only 0.005 % downwards in an hour and a quarter and in its course displays practically no waves. In the next 5 minutes it then falls 0.020 %. The starting point for the last curve is 0.17 to 0.18 %. These two curves show a very different type of change in the blood sugar although they come from the same individual. It is possible that the height of the blood sugar in the beginning of the curve



Curve no. 228 and 229. The same fasting male diabetic of 18.  
Glycosuria present. Show the variations in the same fasting individual  
especially the oscillations in the fall.

Curve no. 230. Fasting male diabetic of 50.  
Glycosuria present. Shows the oscillations. ( $\frac{1}{1}$ ).

has some influence on its course, but it is more probable that it is individual and perhaps chance circumstances which make themselves felt.

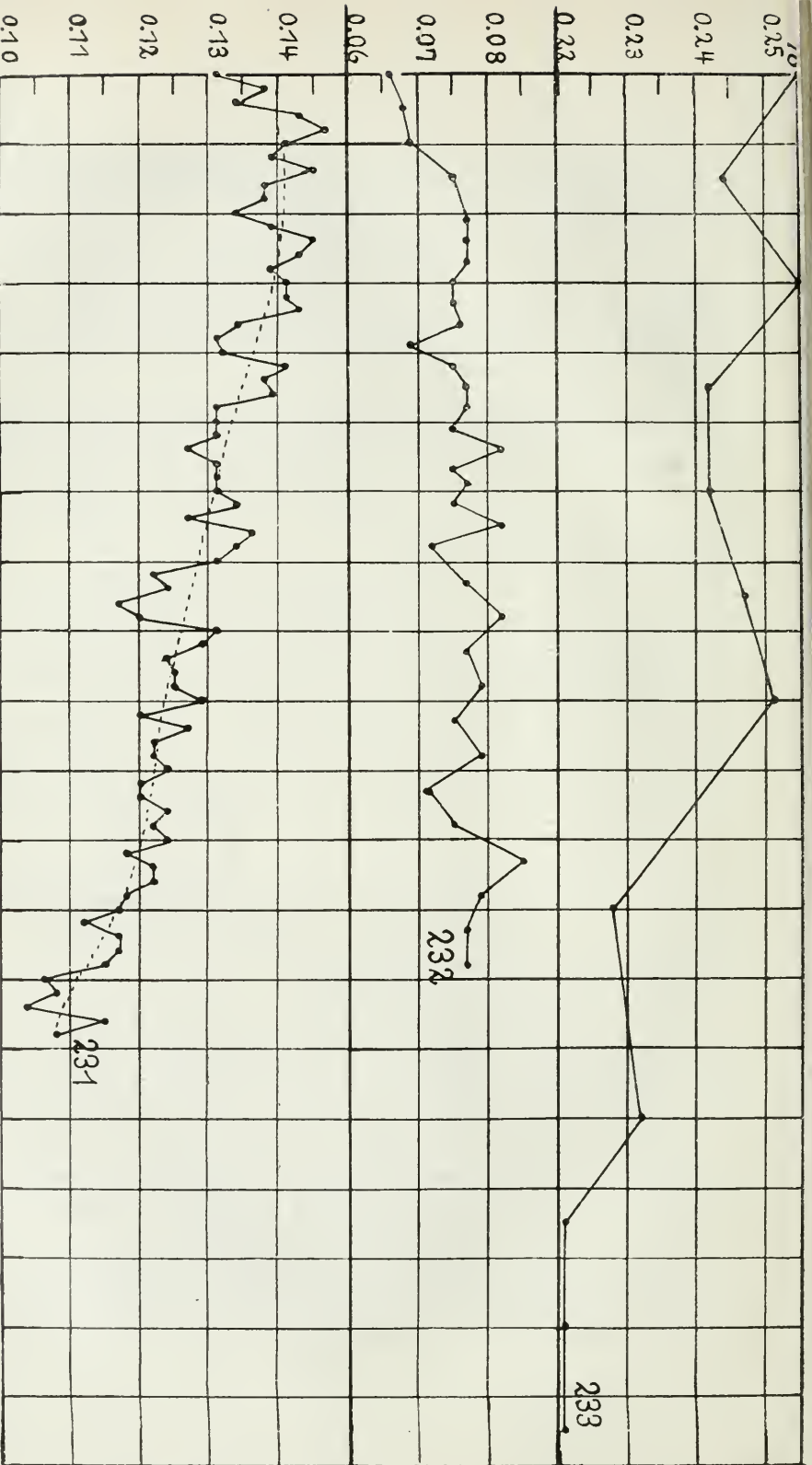
Curve 230, p. 24, is from another person, a male diabetic of 50. In this curve a rather considerable fall is seen and one or two high, short waves in the course of half an hour. The starting point is here lower than the lowest point on the two preceding curves, namely 0.13 to 0.14.

Curve 231, p. 26, is also from a male diabetic 16 years of age whose blood sugar concentration at the beginning of the experiment was 0.13 to 0.15 but gradually became normal. Here also there is therefore a decided fall in the blood sugar, and moreover the curve shows sometimes more and sometimes less pronounced wave formation.

Curve 232, p. 26, is an instance of a curve of normal blood sugar in glycosuria. The patient was a lady of about 25 with a lactation glycosuria. This curve has only a few small variations from the normal level which it constantly retains during the three full hours the experiment lasted. There was no fall in the blood sugar which kept steadily about 0.07 to 0.08. This patient does not really belong to the diabetics nor to the normal class; it was on account of her glycosuria that she was introduced here.

The last curve number 233, p. 26, is from a female diabetic of 20. It shows regular waves during a rather slight fall in 3 hours. The distinction from the others is that there is a longer interval between the samples, a quarter of an hour at the beginning and half an hour later.

There is therefore found a change in the amount of blood sugar in fasting diabetics composed of two components, — a fall and a wave formation. The fall is well recognised from starvation days in the clinic. The fall is perhaps usually most marked in any given individual the higher the blood sugar is at the beginning of the experiment. That this cannot be an absolute rule is also known from experience in the clinic where one sometimes sees a fasting patient persistently keep the same percentage of blood sugar in spite of several days of starvation, after which it may however be made to fall, and then sometimes rather rapidly. When the blood sugar concentration drops to



(Curve no. 231. Male diabetic of 16. No glucosuria. Shows small oscillations and the fall in the fasting diabetic blood sugar.

(Curve no. 232. Normal blood sugar. Glucosuria present. Shows the constant level at 0.07° and few and small oscillations.

(Curve no. 233. Female diabetic of 20. Shows the fall and rather big waves. (1/1).

3 hours

the ordinary lowest normal limit the level is maintained, which is also generally known, but for how long, is not ascertained. That the same limits are not valid at any rate for all persons at all times, is shown by curve 224 from a normal individual, and also by the tendency towards subnormal values after the consumption of small quantities of white bread in normal persons.

The waves are irregular in height and breadth. We shall later return to their significance and cause.

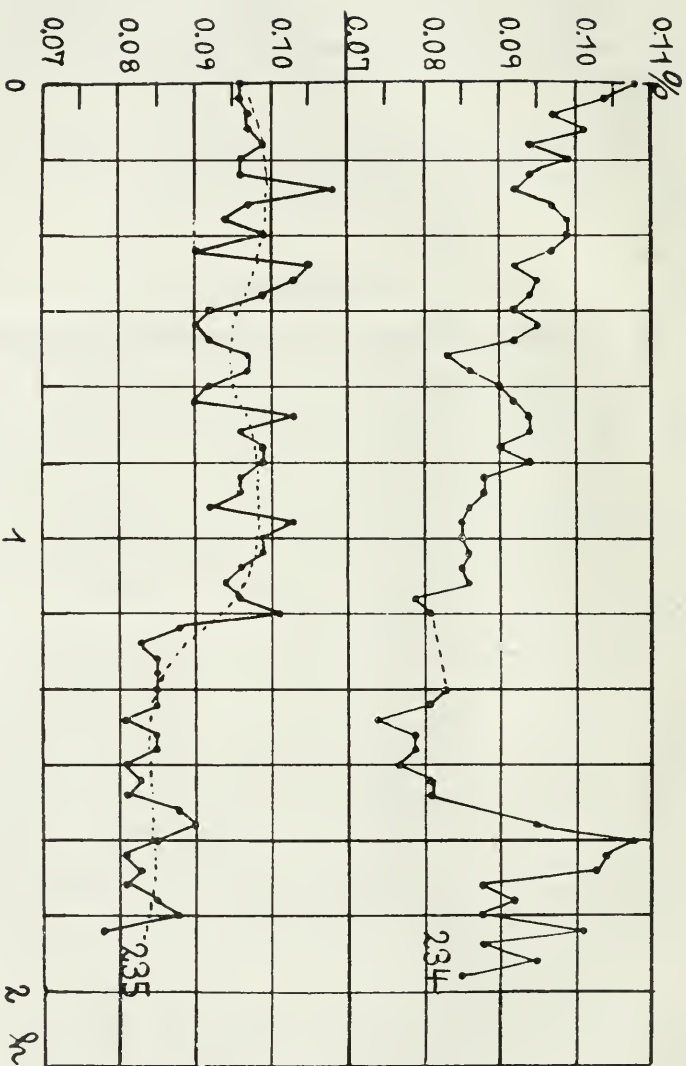
### Oscillations in the Blood Sugar in Fasting Normal Persons.

The normal persons who were investigated in this group, like the earlier ones, had to walk to the laboratory, but only one of them lived outside the hospital. The others only had a few steps to walk from their beds to the stretcher, so that any great exertion was avoided before the experiment.

Curve 234, p. 28, is from a male medical student of 19. The experimental conditions were the same as before. The interval between the samples was 2 minutes.

The first analysis in this curve shows a value in the neighbourhood of the upper limit of normal fasting persons. The curve then falls evenly, with only a single small deviation from its course, during the first  $1\frac{1}{2}$  hours of the experiment, to a value between 0.07 % and 0.08 %, therefore to the limit which is commonly taken as the lowest normal. In the next 10 minutes the blood sugar kept at 0.08 %, rising again in the next 5 minutes to the curve's starting point, 0.108. The concentration then began to fall again and the curve showed some moderate waves.

In the condition of complete rest in this experiment during which the individual lay very still and free from outside disturbance, it seems as if the blood sugar, independent of all regulation, has slowly fallen to its lowest limit; then the inactive regulating mechanism was suddenly stimulated to great activity, bringing the blood sugar back not only to its mean value but to its upper normal limit. After this exertion it



Curve no. 234. Fasting male normal person of 19.

Curve no. 235. Fasting female normal person of 17.

Both show distinct variations in the fasting normal blood sugar but in a different manner. ( $1/1$ ).

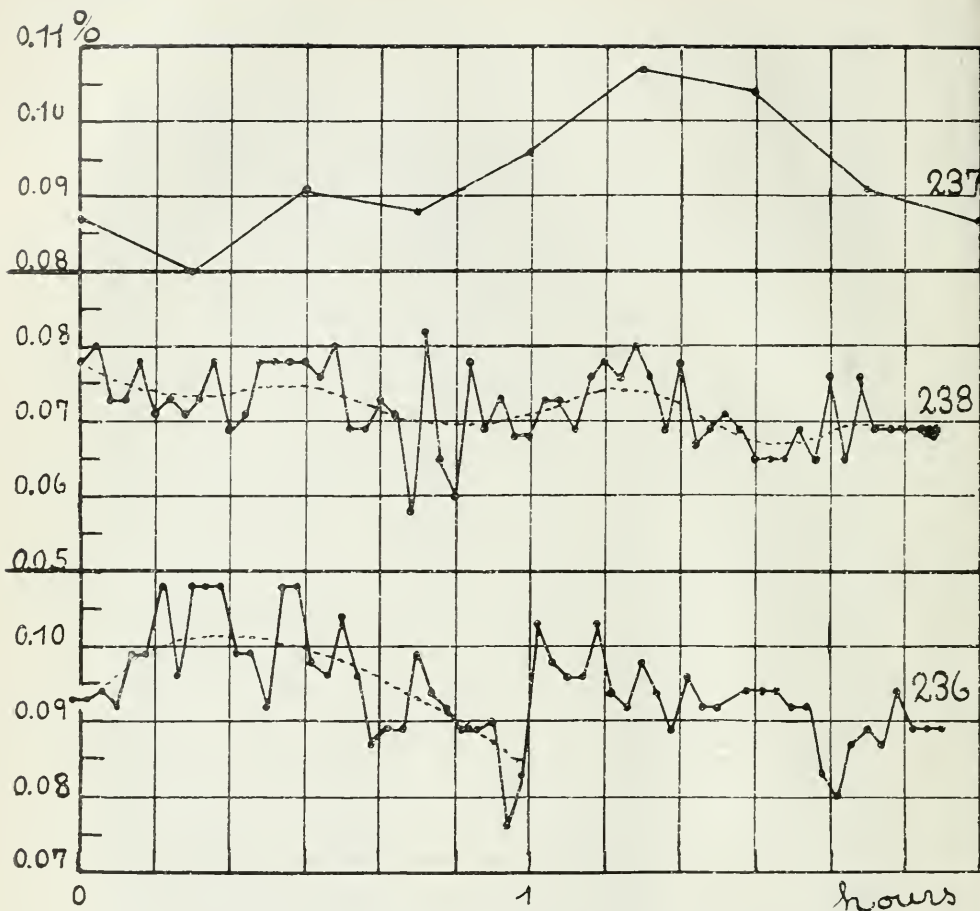


does not immediately relax its energy, and we see the blood sugar rise and fall several times.

Rest alone however does not always produce this phenomenon. The girl of 17, who is represented by curve 235, p. 28, slept peacefully during the experiment without usually being troubled by the taking of the samples. As will be seen the level of her curve does not fall in the first  $1\frac{3}{4}$  hours but there are several rather marked waves in the blood sugar values during this time. Then the blood sugar falls suddenly in the course of a few minutes from a level slightly below 0.10 to a level just over 0.08 and continues here for the next half hour. Unfortunately the experiment ends at this point and we miss the sudden regulation upwards again when the blood sugar had come a little further down, if such a movement took place.

We have now seen a sudden rise and a sudden fall in the blood sugar concentration in a fasting person. We have also seen a steady slow fall but we have not seen a smooth slow rise from a lower concentration to a higher. In the next curve 236, p. 30, from a doctor of 27, we do not see it either, but this curve shows very distinct variations. It consists of two large waves on which there are several smaller, but the variations in those corresponding to the first of the large waves, are also rather large. The duration of the large waves is just short of an hour, the small oscillations as usual lasted within 5—10 minutes. The blood sugar concentration in the several analyses in this curve all represent values which lie within what experience has taught me must be called the normal zone, 0.07, 0.08—0.11. The transition from the first to the second of the large waves also takes place here abruptly. Between the wave trough 0.076 and the wave crest 0.104 there is only a lapse of 4 minutes. Curve 237, p. 30, is given from the same individual. Like the preceding one this is taken after about a 10 hours' fast, but 3 months later. This curve was really only taken as a kind of forerunner to number 238, p. 30, It was decided to obtain a curve after a fast of long duration, which 238 represents, but I dared not compare it directly with the 3 months-old curve before I had convinced myself that there was the same activity of the blood sugar in the fasting person investigated at this date as there was 3 months before.





Curves from the same normal male person of 27.

No. 236 et 237 after 10 hours fasting.

" 238 " 36 " "

Showing the oscillations in the fasting normal blood sugar. ( $\frac{1}{1}$ ).

Curve 237 shows however that there is, although it is not considered worth while taking samples more frequently than every fifteenth minute to obtain this information. Values ranging from 0.08 to 0.11 were found. In addition we obtain the hitherto lacking slow rise of the blood sugar in these curves from a lower to a higher value. On further consideration however one becomes convinced that this impression might very well be due to an illusion. Nothing is known indeed, of

what variations may take place in the quarter of an hour, the relatively long time which separates the analyses. Consequently we do not know whether for example the line between the highest but one and the highest blood sugar value of the rise hides a depression at the bottom of which if one had looked for it a blood sugar value might have been found in the neighbourhood of 0.07 to 0.08. A long interval between the taking of the samples obliterates details. It is therefore imperative to keep one's object in mind when choosing the interval.

Curve 238 was made on the day after 237, as stated from the same person, who this time had sacrificed himself for a 36 hour's fast. Tobacco smoking was allowed during the period of fasting and cigarettes were smoked also during the first part of the time the samples were taken before it was discovered and put a stop to. There is however no evidence that smoking has any immediate effect upon the blood sugar concentration but it naturally cannot be excluded. That smoking on the preceding day might have an influence I did not admit the possibility of. Without this there would hardly have been any likelihood of the long fast.

Comparing curve 238 with 236 it is immediately noticed that while only one analysis lies below 0.08 in 236, there is only one above 0.08 in 238. The analyses in the latter curve fall between 0.06 and 0.08, while in the former they fall principally between 0.09 and 0.11, but a considerably greater number fall outside these limits in 236 than in 238. In curve 236 the analyses are distributed over a zone from 0.76—0.108, while the corresponding zone in 238 is from 0.059—0.082. In other words, in the curve taken after a 36 hours' fast the level of the blood sugar lies 0.020 % lower than in the two corresponding ones after about a 10 hours' fast. Curve 237 has the same level as 236. Further, there are smaller movements in the curve after the 36 hours' fast than in that after the 10 hours' fast. The large waves are absent; only a few large irregularities of short duration are evident.

Curve 238 recalls curve 232 from the patient with lactation glycosuria. There also the majority of the analyses were a little above 0.07, and there again the level was maintained

with apparently greater energy than that with which a higher level seems to be maintained, as the movements in curves 234, 235, 236, and 237 can be looked upon as distributed about a mean position, namely 0.09. In these investigations, which in the case of each experiment were continued for a couple of hours, it has thus been found that by taking samples from the ear lobe at short intervals, in the same normal fasting person at rest and on the same day but at different times, we may expect to find any value for the blood sugar falling within the normal zone, 0.07, 0.08—0.11. It is possible that there exists an individual mean position. The corresponding concentration will then be found with greatest frequency in the daily blood samples, which may simulate a constant fixed amount of blood sugar in the individual. It is also possible that there is a common mean position for healthy persons with the same food conditions. Nothing definite on this point is shown here, but a comparison of many normal fasting persons' blood sugar would prove whether a definite concentration occurs particularly frequently. A glance at the curves further shows that double determinations when made immediately after one another usually both fall within the limits of uncertainty, since we can choose any pair of analyses whatever and regard them as double determinations, the time interval being only two minutes. That we may also obtain a considerable difference is seen in the same way, and also that by a suitable time interval between the samples we frequently might strike the individual's mean position and get the impression that the blood sugar concentration is constant.

No fundamental difference was found in the changes of the blood sugar in fasting normal persons and fasting diabetics. In both, a fall and wave formation are met with. The fall may be steep or gradual; the waves may assume all possible forms and sizes within the given limits. The greatest distance between the top of the wave-crest and the deepest point of the trough seems, curiously enough, to be found in normal persons, but perhaps some more investigations in diabetics are required before this can be settled.

## The Reality and Significance of the Oscillations.

After giving the curves I ought first of all to demonstrate that there is no uncertainty in pipetting and analysing the blood, which might have given rise to the variations found in them. In the beginning of this section I estimated the mean uncertainty of a single analysis at  $\pm 0.002$ , in a total of 160 analyses on oxalated and citrated blood. The exponential law of distribution teaches us that with a mean uncertainty of this size, practically every blood sugar value situated more than  $\pm 0.006$  from the mean value in the series of analyses, can be regarded as an indication of an actual change in the pipetted material. Such a variation is not due to the uncertainty of the method in more than 3 % cases. On drawing the so-called smooth curve (the mean around which the various analysis values successively seem to group themselves) it will be seen that in some of the curves the values frequently fall beyond 3—4 times the mean deviation. These analyses therefore indicate that alterations in the pipetted material have taken place. In order to get an idea of the significance of the small variations, a smooth curve was drawn in some of the fasting curves, and the number of points noted which lay outside twice the mean deviation, that is to say, more than  $\pm 0.004$  from the smooth curve. According to the distribution law approximately 5 % of the points would be expected to fall outside this distance on account of uncertainty in the analyses.

Among the 70 analyses which form curve 231 (p. 26) it is found that about 29 % lie outside twice the mean uncertainty, although the oscillations in this curve at first sight do not seem large. In curve 235 (p. 28), 25 %, in the first half of curve 236, p. 30, 45 %, and in curve 238, 22 % of the blood sugar values lie outside this boundary. The same naturally applies to the small oscillations on the administration-curves of diabetics and normal persons.

The fall in the curve as a whole does not need further discussion. As a rule it is so decided that its reality is immediately recognised. A distinct »movement« in the analyses always means that the material investigated is changing.

It may be regarded as settled that by taking samples of the

ear blood in diabetics and normal persons we can find variations in the blood sugar concentration from the higher to the lower values and conversely both in fasting persons and after administration. In the latter cases the variations take the form of waves of about the same size after small quantities and as small oscillations on the well known large rise after larger quantities. They are found especially on the top of this rise but they may also be found on the rising or falling parts of the curve. In the former cases the variation is partly in the form of a fall, and partly, a wave formation. The fall is truly specific for diabetics (with increased blood sugar) because in them it is mostly characterised by not ending before the next meal, while a fall in the case of normal fasting individuals sooner or later must be obliterated by a rise in accordance with what was previously said about preservation of the level. The same probably applies to diabetics when their fasting blood sugar is normal.

It is further considered beyond dispute that variations which extend so low that the majority of them reach beyond twice the mean uncertainty must be real, since they cannot be attributed to uncertainty of the method. These changes in the blood sugar concentration must be due to causes in the organism from which the blood is taken. It is a different question that perhaps by means of the technique, which however can scarcely be altered, we ourselves set these causes in action, so that the different results we obtain in the analyses need not be due to changes in the blood sugar concentration of the entire organism, and perhaps not even to changes in the ear blood.

Are the oscillations due to local or central causes?

That something happens to the carbohydrate metabolism of normal fasting individuals may be taken for granted, since the blood sugar concentration preserves a relatively constant level and we cannot imagine that the metabolism of sugar suddenly ceases entirely when this level is reached. The question is whether the regulation at this definite height proceeds so smoothly that we may speak of a »sugar mirror«, or whether the mechanism is rather such that at one time the assimilation of sugar brings down the blood sugar concentration a little

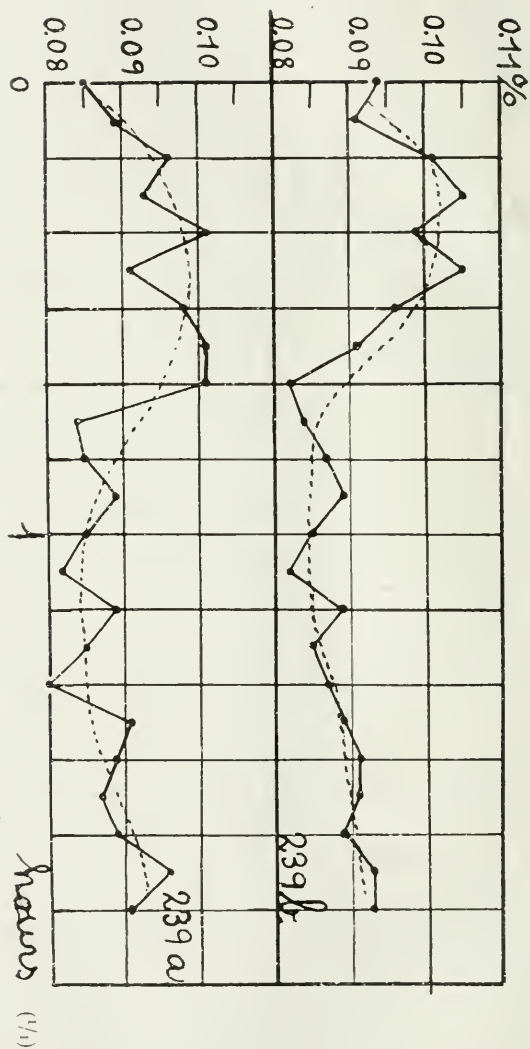


below the normal level, at another, supplies from the dépôts send it a little above the normal. The blood sugar's surface would then not be a »mirror-surface«, but a »sea-surface with ripples.«

With the proviso that such changes in the blood sugar concentration actually take place, they ought to be found everywhere in the capillary (arterial) blood, and could be demonstrated in two places in the same individual simultaneously.

A preliminary view of the facts reveals various difficulties in the way of such an experiment. The first and certainly the most important of these is the problem of taking simultaneous samples. By means of suitable signals the start may be made together, but to finish together is considerably more difficult if not impossible. It is not feasible to make new incision for every sample taken, nor is it necessary so long as the blood comes easily though only in drops with the help of slight pressure. But the manipulations for obtaining blood and drawing it up, take different times in the case of different investigators. A new incision for every sample which produces a brisk, spontaneous stream of blood would indeed partly make these manoeuvres superfluous, but when the samples are taken so frequently a new incision cannot in practice be made every time. If now, rapid changes in the concentration of the blood sugar take place, the slowest taker of samples must to some extent obliterate the picture of these changes, and it is certain that the two samples which the investigators simultaneously take up in their pipettes cannot be identical. If therefore two such curves are compared taken at short intervals »simultaneously« by two sample takers we shall easily get the impression that they emanate from a more different material, than really is the case.

In order to some extent to avoid this possible confusing reproduction in the blood sugar curves, from which we only require information about »variations, or absence of variations« in the sugar concentration of the blood of the entire organism in a fasting condition, where therefore the size, duration, frequency and form of the variation are in themselves quite indifferent factors, it was determined in these double-sample curves only to take samples every 5 minutes. With such a large interval,



Show the conformity of the oscillations in the fasting blood sugar concentration of the two ears.



as experience has shown, the finer details are already a good deal blurred whatever their origin may be, and it was expected in this way to get a more uniform if coarser impression. An experienced sample-taker was obtained as a collaborator. The blood samples were taken from the right and left ear lobes respectively. The first person investigated was the same as had supplied blood for curves 236, 237, and 238, a male colleague of 27. His last meal consisted of a couple of pieces of bread and butter 9 hours previously. The state of his blood sugar in the two following hours is shown in curves 239 a and 239 b, p. 36. This individual was purposely chosen for this experiment because in all previous ones he had exhibited a rather brisk change in the amount of his blood sugar when fasting, and thus it was expected to obtain an unambiguous result with him. On inspecting the double curve, in spite of certain differences in detail in the two smooth curves, we find such an unmistakable agreement that I do not hesitate to assert that it is proved that oscillations in the blood sugar throughout the blood of the entire organism take place within the normal zone in fasting, normal persons. Should local conditions in the ear be able to produce such waves we should have to presume that the stimulus caused by taking the samples set up rythmical simultaneous variations in the blood sugar concentration in both ears, which seems to me improbable. In this connection Lépine's (36) assumption that dissociation of the bound sugar can occur anywhere in the blood may be mentioned. Such a dissociation in the aorta for example, would naturally occasion a rise in the blood sugar in the two ears. It however occurs to me that the complete picture we get of the variations when we follow them from the large wave during absorption from the intestine, through the waves of decreasing size, to the almost rythmical movement on a fasting stomach, is much more an indication of a central cause than chance dissociation. Lépine took blood from the right heart of a fasting dog, and a few seconds later from the carotid. He sometimes found higher values in the carotid. There is no guarantee however that it is the same blood from which the sample is taken each time, and on the basis of the present investigations and the interpretation of them, which seems to me probable, there is nothing in

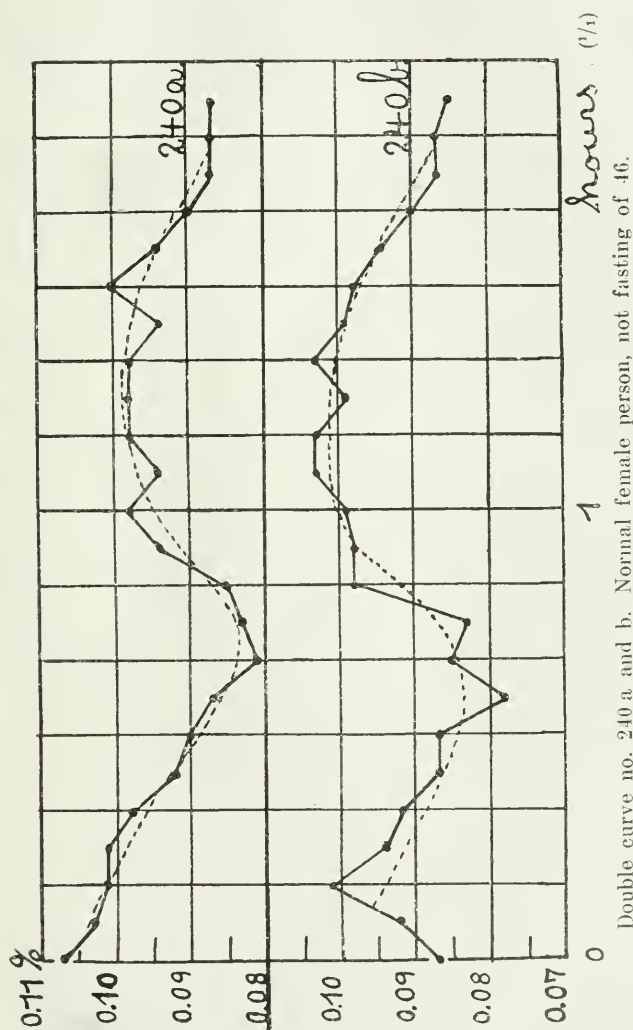
Lépine's finding that necessitates the supposition of a local dissociation of sugar in the blood.

We will now revert to the two curves and observe then a wave crest in both, the top of which extends a little above 0.10, and a trough the deepest point of which is 0.08, both of about the same breadth.

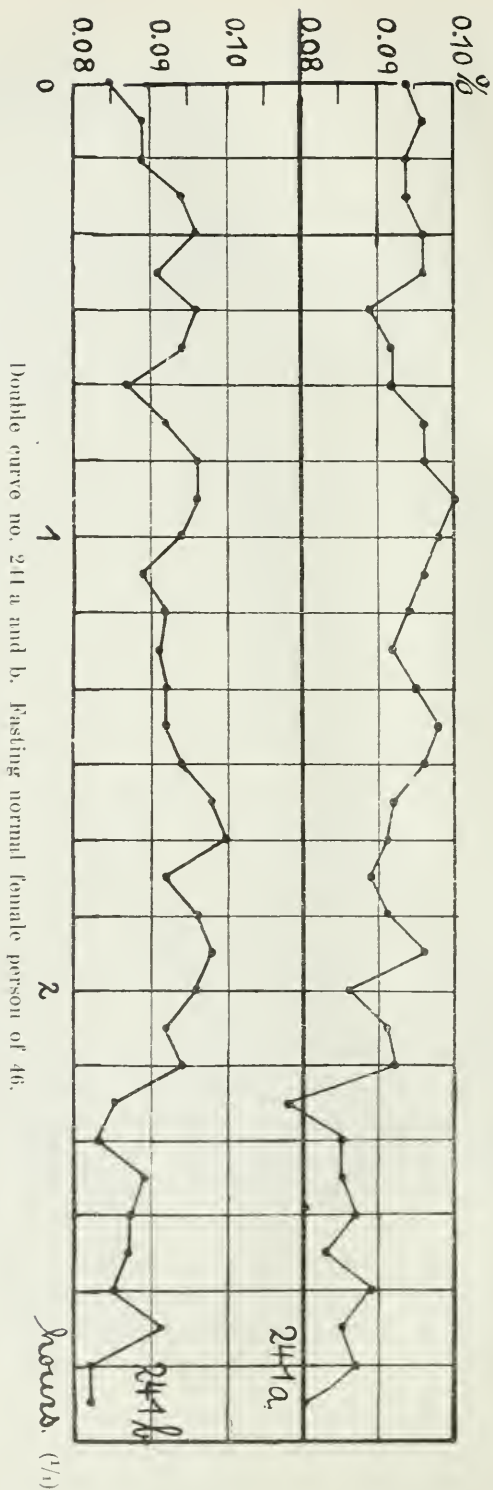
There are certain differences in the details of the curves which we shall return to later. We need now only draw attention to a definite displacement of the analysis results, which can also be found in other curves. It seems as if a certain concentration occurred a little later in the right ear than in the left.

Curves 240 a and 240 b show similar rhythmical waves in a woman of 46, but she was neither fasting nor resting. She had however only taken a cup of tea with a rusk, 2 or 3 hours before the experiment. During the experiment she walked about and washed the stairs. The curves in this case are also practically the same. Here again it is seen that the wave formation cannot be a local phenomenon but must involve the blood of the whole organism. It will also be seen, that although her blood sugar was down to the normal fasting level the surface of the curve is in the form of a wave, not a «mirror-surface».

The wave formation of the fasting blood sugar is however not always so great as shown in curves 236 and 239 p. 30 and 36. In numbers 241 a and 241 b p. 40 two fasting curves are seen which come from the same person as the double curve number 240. This experiment however in contrast to the other fasting investigations was not made upon a resting individual. Her blood sugar varies as in curve 240, between 0.08 and 0.10 but the waves are so small that the uncertainty of analysis can exert a relatively large and disturbing influence in their form. We dare not therefore assert that the small variations in this case indicate changes in the blood sugar concentrations of the whole organism. Although with due regard to the uncertainty of analysis there is a certain amount of agreement even in the details. Whatever opinion may be held on this point it must at any rate be admitted that there is a gradual change of level in both curves from 0.095 to 0.085, so that a constant sugar



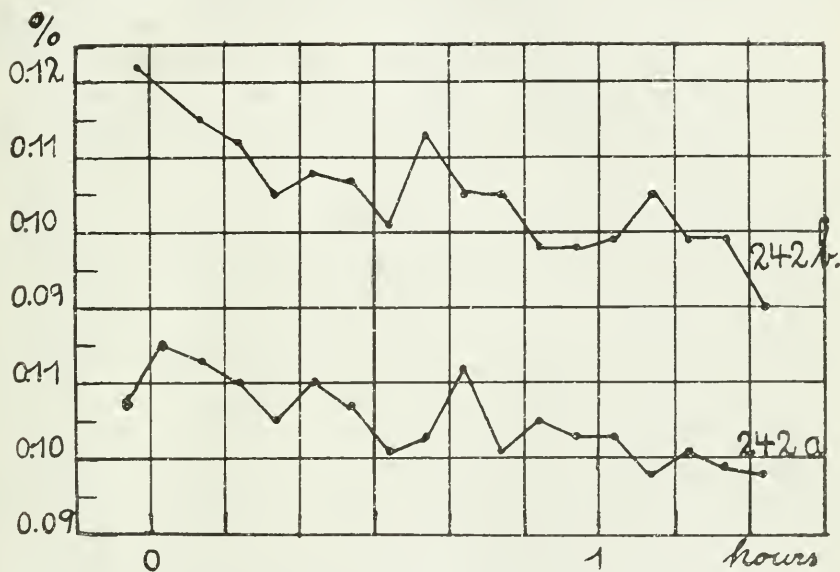
Show the conformity of the oscillations in the blood sugar concentration of the two ears,  
3 hours after a little dose of carbohydrate.



Show rather small variations, the congruity therefore very much influenced by the uncertainty of the analyses.

level is not found in this fasting experiment either, during the 3 hours it lasted.

Finally a double curve 242 a and 242 b p. 41 is given: It comes from a female diabetic of 42, with normal blood sugar, which is absent from the earlier curves of variations in these patients. It shows at the same time that there are variations



Double curve no. 242 a et b.

Fasting female diabetic. Normal blood sugar, no glucosuria.

a. from right ear.

b. „ left „

Show the incongruity in details at the beginning and there after conformity in the oscillations. ( $\frac{1}{1}$ ).

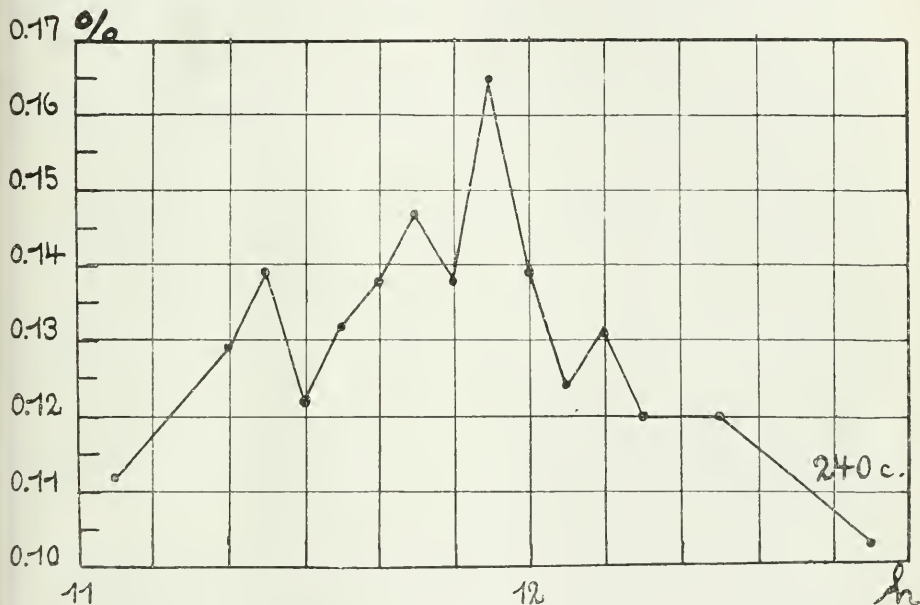
which we might very well question here if we had not the double curve, and that they apply to the whole organism. In accordance with Hagedorn's investigations (21 and 23) the capillary blood is considered mainly to be arterial blood. It may be considered therefore as proved that changes in the blood sugar concentration of the arterial blood take place during fasting both in diabetics and normal persons. These concentration changes appear as waves of different sizes. From the appearance of the

double curves there is reason to believe that even very small variations may apply to the whole organism.

Where there are comparatively large waves they may be of very different duration. In curve 239 p. 36 we see for example a single wave lasting for  $\frac{3}{4}$  of an hour, while in curve 234 p. 28 a fall alone takes double that time before a rise occurs. The waves never extend over the normal boundary, — about 0.11 %. The large waves again carry small waves which are smaller both as regards the duration and height and cannot be reproduced accurately. With a small dose the change in the blood sugar is brisker within the normal limits (compare curve 221 p. 8 from a diabetic and 225, 226, 227 p. 21 and curve 240 p. 39 from normal persons). With larger doses the whole level of the blood sugar is raised in proportion to the size of the meal. One might also say that the first large wave becomes enormously large and when it is finished the wave formation proceeds as before at the usual level. The first after-waves may be so large that they almost compare with the wave just after the dose. They are probably dependent upon the amount of the dose, so that the first subsequent variation is the larger, the greater the dose taken. These large rises will be observed after certain large doses in the next section. The first large wave also carries its ripples which are best seen when the change in concentration is to some extent slowed down, namely on the top of the large wave. That these small waves are not due to uncertainty of the method is shown by the considerations previously given. The double curves show that they appertain to the entire organism, but there is also a curve, number 240 c p. 43, which shows that short waves on the large rise of the whole level of the blood sugar signify an alteration in the blood sugar concentration of the whole organism. (See however later about the first samples just after the experiment is started). The curve is from a normal woman who arranged to supply a sample of urine every five minutes. She thus passed a sample of urine of about 5 c.c. at 11.50, 11.55, and 12. With the first and last samples there was no reduction of Almen's reagent, but the intermediate sample gave a slight reduction. It is rare to be able to demonstrate an overstepping of the threshold of such short duration which undoubtedly took place



here at the apex of curve 240 c. We might think that the threshold had already been exceeded in the blood sample at 11.45, and that the conditions were as shown by Faber\*), that the glycosuria does not show itself for some time after the threshold is passed. The apex of the curve would then show nothing whatever. But this view cannot be substantiated, as the sample at 12 shows that the blood sugar value at 11.50



Curve no. 240 c. Fasting normal female person of 46.

Dose: About 300 c.c. sweet soup. ( $\frac{1}{1}$ ).

must lie below the glycosuria threshold since the two blood sugar samples are equally high, and the urine sugar has disappeared again in the last sample.

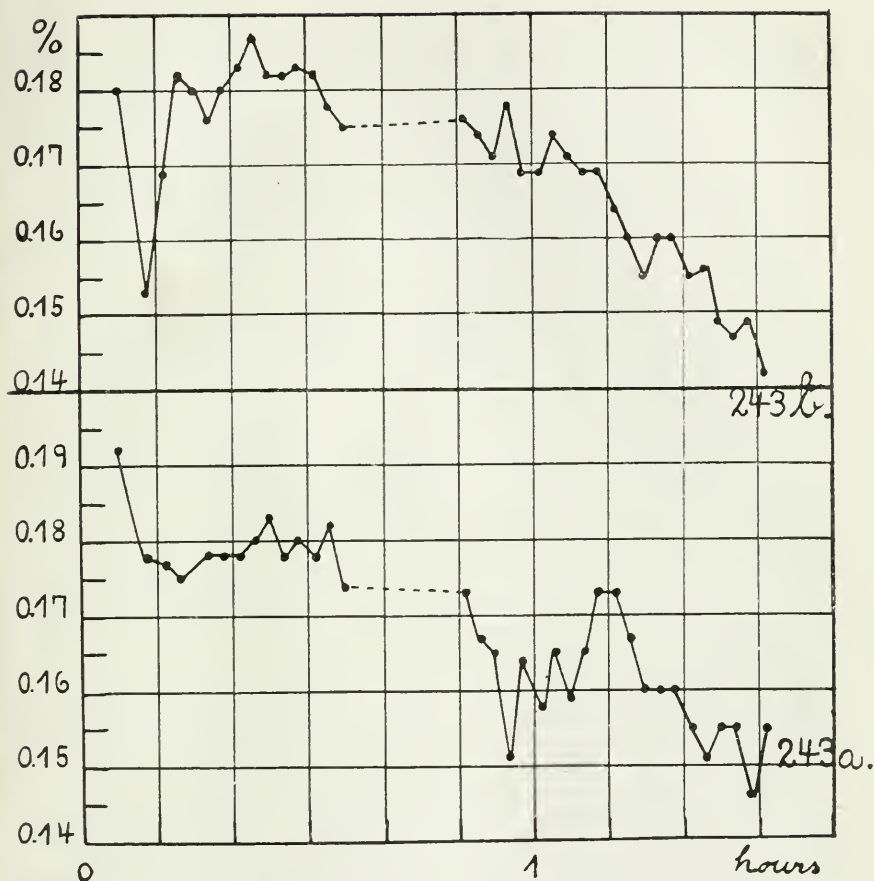
So far we have neglected certain irregularities in the double curves which even if they do not alter the established facts, at any rate show that the two curves are not alike in all their details. The uncertainty in the analyses does not explain the incongruities for in that case it would have to be assumed that the assistant sample-taker had incurred a much greater uncer-

\*) In opposing a doctor's thesis, 1921.

tainty than the author. Such an explanation must be rejected as improbable. It is true the assistant in question had not determined uncertainty of the analyses on venous blood, but with sugar solutions we had the same limits of deviation, and as stated, she was a practised investigator. Moreover her influence only extended to sample taking as all the analyses were carried out by the author.

Another explanation is, as previously mentioned, the difference in the time of taking the samples. This explanation cannot be entirely rejected partly because it is granted that it must have an influence and partly because we cannot estimate how great this influence is. That this explanation is the sole one is controverted however by the fact that we had noticed that the divergencies in question occurred most often at the beginning of the experiment, although we were not aware that at this point there was any very pronounced time discrepancy in the taking of the samples. The possibility that the incision in the ear might play some part was then considered. Unfortunately the points on the curves where new incisions took place were not noted so it is not known whether this factor has any importance except at the beginning, and here it is probably not so much the incision itself as the condition of the circulation while it is being made, that has an effect on the variations.

In order to elucidate the differences, curves 243 a and 243 b p. 45 from fasting diabetics, and curves 244 a and 244 b p. 47 from fasting normal persons are given. In curve 243 remarkable phenomena are immediately noticed. In curve 243 a the blood sugar falls, between the first and second samples, from 0.192 to 0.178 and then keeps close to 0.18 for the next half hour. In 243 b a fall takes place but from a lower level viz. 0.18, and it is here deeper viz. down to 0.153. In the third sample the concentration is already 0.169 however, and in the fourth it is 0.18, after which the curve coincides with the other for the half hour mentioned. There is then an interval of about a quarter of an hour before the taking of the samples begins again. The two first samples are now both at 0.18, but while 243 b remains at 0.17 for a quarter of an hour, 243 a falls to 0.15 in the same period of time and rises again to 0.17, after which the two curves run together until their termination about 20 minutes



Double curve no. 243 a et b. Female diabetic of about 50.

a. from right ear.

b. " left "

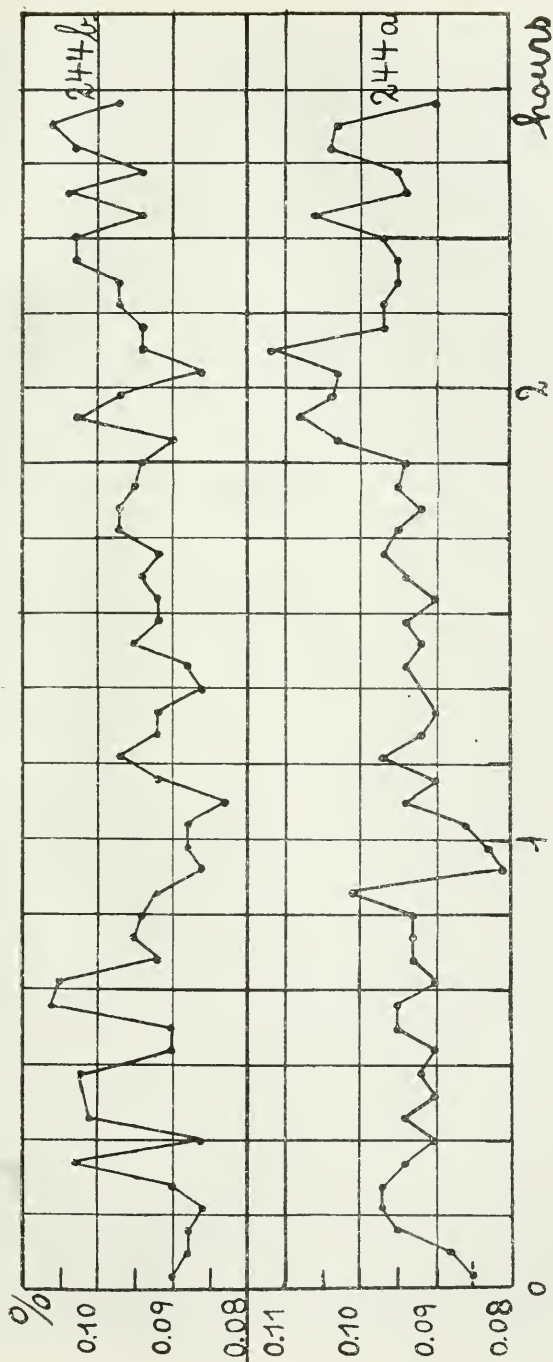
Showing an incongruity in details due to local causes. ( $1/1$ ).

later. It is in this double curve, every time a start is made, that the differences make their appearance and the divergencies seem to be systematic as they do not lie at one time to one side, and at another, to the other side, at the same beginning, and they last, at the second beginning, so long that they do not seem to be caused by the differences in the time of taking the samples, but, with a fair degree of certainty, must be ascribed to local causes of one kind or another.

The two curves 244 a and 244 b p. 47 seem rather to show the effects of different lengths of time in taking the samples. The differences are now on one side now on another side, while the smooth curves as one can easily imagine run fairly uniformly. At the beginning of the experiment we noticed that the one who took the samples for curve 244 b had always finished filling her pipette before the other sample-taker, which is probably the reason that she obtained larger variations here.

The effect of local conditions which are shown in curves 243 a and 243 b must originate in factors connected with the circulation in the ear. The incision may thus have a kind of indirect influence. The two factors that may be of importance are a different distribution of the blood corpuscles and the plasma in the two ears and a change in the sugar content of the blood in the ear itself. If a different distribution of the blood corpuscles and plasma is to have any effect the sugar must be differently distributed between these two components of the blood. As there are some investigators who consider that the distribution is fairly equal between the blood corpuscles and plasma while others hold that all the glucose is present in the plasma, it was considered necessary to undertake some investigations on this point in order to obtain a sound independent opinion thereon. As these experiments however grew into an investigation of rather large dimensions which embraced several side issues, I have thought it best to devote a special section to their discussion. I will however anticipate the results by saying here that a different distribution of the blood corpuscles in plasma can have no influence upon the present problem in the case of normal fasting persons. In diabetics with high blood sugar the distribution may be important if the difference in the amount of plasma and blood corpuscles is very considerable, but too great an accumulation of blood corpuscles can hardly be imagined during bleeding. On the whole therefore this influence can hardly be the cause of the divergencies found in the last curves and still less of the oscillations previously demonstrated.

The other cause, namely alteration of the blood sugar content in the ear itself can only be imagined to take place by metabolism in the tissues, with a storing up or a possible liberation of sugar. In such a case one would think what is not improbable



Double curve no. 244 a and b. Fasting normal male person of 22.

a. from right ear.

b. " left "

Show incongruity in details probably mainly due to time differences. (1/1).



either that the capillary blood, as it is obtained here by pressure on the lobe of the ear, is not pure arterial blood but a mixture of this with venous blood. As the venous blood in the two ears cannot be assumed to leave the tissues always with the same sugar concentration, and as the amount of venous blood is probably different in the various samples, there is every chance of variation in the sugar concentration. Further we may imagine that a possible psychical influence on the metabolism may become effective to a much greater extent in these double investigations, where the person experimented on must always be at the disposal of the two investigators and in a certain position so as to be accessible to both, and the investigators are both eager and less considerate because they are impelled by the one desire to be quick and finish taking the samples simultaneously, than when he can lie quietly at his ease and the investigators can humour him.

The object must clearly be to obtain a brisk blood-flow from the ear while taking the sample. We are supported in this by the fact that the differences in the double curves occur at the beginning of the experiment while they cease later when the ear gets into a continuously irritable condition from the frequent manipulations, and bleeds more freely when a new incision is made. We may therefore massage the ear well before starting to take the sample and prick it rather deeply with a sharp instrument as the edges of the wound do not so quickly adhere to one another. If we wish to obtain the oscillations we must also make an effort to take the samples quickly.

The amount of attention that should be paid to the oscillations in the blood sugar is dependent upon the purpose of such investigations. In the case of fasting samples we learn that in normal cases we have to deal with a certain variation zone which is the same for all. In diabetics a similar variation zone must be obtained before there can be any question of change in the blood sugar. The variability however is perhaps less in this case on a constant diet. As the limits of the fasting zone are known we could perhaps with advantage, fix upon a mean value for certain investigations. In the determinations of the rise after administration, the wave movements may affect the accurate estimation of the highest and lowest points of the rise.



It is therefore necessary to take frequent samples at the places where these points are expected to fall. In compensation for this we can allow rather long intervals between these two points. In threshold determinations it is only necessary to be careful at the top point of the rise. It is not always easy to decide where the frequent samples shall be taken. As a rule we can only give a fairly accurate opinion on this question when a curve from the individual in question is accessible to us. Usually however no mistake will be made in the first curve by taking frequent samples starting 15 minutes and ending 60 minutes after the dose in normal persons, and starting 30 minutes and ending 75 or 90 minutes after the dose in diabetics after a small quantity. In determining the threshold an interval of 5 minutes between the samples will generally be necessary and sufficient — necessary as regards the oscillations at the top, and sufficient because the small oscillations we are liable to miss in this way can hardly account for an amount of sugar excretion in the urine that can be demonstrated; and even if it were so, the little smoothing out of the curve with the consequent depression of the threshold, would in practice be without importance. (See also Section II).

In determining the Hagedorn assimilation value (23), everything that can diminish the area cut off by the curve, especially what is cut off from the bottom where it is broadest will have an effect upon the constancy of the assimilation value. Hagedorn himself states that a change of 2 % in the blood sugar which forms the starting point, produces an error in the area of 6 % with a normal assimilation value. Perhaps the employment of the normal fasting mean value would be appropriate here or better still, frequent samples at the beginning, combined with drawing a smooth curve, such as has been done in this work as will be seen later.

With respect to the occurrence of the oscillations in the organism there is little doubt that they represent the manner in which the blood sugar regulation takes place. There are waves in the amount of blood sugar when food is being taken as well as when a person is fasting, and so they cannot be regarded as absorption phenomena. The maintenance of the constant level of the blood sugar concentration of fasting persons does not

take place imperceptibly, but by jerks. From the dépôts, perhaps chiefly the liver, sugar is supplied to the blood, increasing its content above the average. The dépôt is then closed and only when the sugar concentration falls below its average is it opened again. After administration of sugar we may either assume that all of it is primarily stored in the liver from where it is sent in instalments to the peripheral tissues, no doubt in greater quantities the larger the amount administered, but subject to a certain degree of control, or that the liver receives as much as it can, the excess going straight to the peripheral tissues. In the great rise the small waves express the intermittent activity of the dépôt. Gradually, as the storing becomes paramount the blood sugar concentration falls to its normal level, and the more or less rhythmical waves start again. Probably only the first large wave is due to absorption though perhaps indirectly. The first after-wave with big dose may also be large, but always smaller than the absorption one. Only once, in a diabetic, did it exceed the first wave in height. It would be of great interest to know whether there is a difference between arterial and venous blood during the after-wave. As we shall see later p. 83 in a normal person number 18, curves 255 and 255 a in the next section, this is the case\*). There can thus hardly be any doubt that these after-waves start in the liver. The steps in the process are therefore as follows: After the absorption of glucose the liver takes as much as possible, perhaps all of it. At the same time however the blood sugar in the peripheral blood increases. This rise is caused either by some of the sugar passing the liver without being stored, or by the liver immediately supplying the sugar it has just stored to the peripheral tissues, or possibly by both factors. After absorption is at an end the liver continues to send »waves« of sugar to the periphery, up to a certain limit. When this is reached the liver only supplies sugar to the organism according to its needs (perhaps also after certain bodily or physical injuries). We have thus arrived at the conditions we find in a fasting person.

---

\*) In Hagedorn's thesis p. 158 and 159, the same is seen, in an after-wave on normal blood sugar.

## Variations in the Sugar Concentration in Venous Blood.

Before leaving this section on the variations in the blood sugar concentration, some investigations in the same connection on venous blood may be recorded for the sake of completeness. It will be agreed that when the blood sugar varies throughout the arterial blood, these variations must previously have been present in the venous blood, but it is possible that they only exist in the hepatic venous blood which is inaccessible to the investigator. *Prima facie*, it is however very improbable that blood circulates with the same percentage of sugar after leaving the different peripheral tissues where it has taken part in metabolism. If this is not the case, it is clear that different sugar values may also be found in venous blood, but naturally it is by no means certain that rhythmical variations, like those in arterial blood are present. We should rather expect these to be absent on account of the action of the tissues.

First of all some cases will be recorded showing that we can obtain diverging results from the same tube with freshly taken venous blood.

I	II	III	IV
0,134	0,194	0,240	0,101
0,131	0,177	0,240	0,121
0,118	0,179	0,224	0,115
0,117	0,194	0,234	0,100

The above results are from 4 veinpunctures. After the blood had come, 4 samples were drawn up in less than 3 minutes. The three first punctures are from fasting diabetics, the 4th. from a normal person an hour after food. The divergencies in these results may be due to the fact that, firstly, blood with varying sugar content was obtained at different times and improperly mixed in the tubes, and secondly, there was a different distribution of sugar in the plasma and blood corpuscles as well as insufficient mixing, and thirdly, there were changes in the sugar content of the blood after being taken. The last possibility is not likely to be the cause since there is not a decided movement in one direction. In the second and fourth punctures, the first

and fourth analyses coincide, but diverge from the two middle ones. But imperfect mixing is probably at the root of the divergencies, as after careful and vigorous mixing they never occurred. The fundamental cause of the differences may be the different distribution between blood corpuscles and plasma which, as will be shown later, may occur in fasting diabetics and in normal persons taking food, but it is rather astonishing that so much sedimentation can take place so rapidly. The cause may also be the successive drawing of blood with different sugar contents, but it must first be proved that this can occur, and no conclusion can be drawn on this point from the present experiments.

In order to elucidate this problem and at the same time obtain blood from a presumably irreproachable mixture, a large canula was inserted in a vein and as soon as blood began to issue it was pipetted directly from the canula. The results given below are from two punctures of the vena media cubiti in a diabetic with increased fasting blood sugar and acidosis. In the first instance 4 samples were taken, and in the second 5, before the flow stopped, which happened so soon because no tourniquet was applied.

Puncture No. 1.	Time after puncture No. 1	Sugar ‰	Mean
	0 min. 50 secs.	0,158	
	1 .. 40 ..	0,169	0,165
	1 .. 55 ..	0,164	
	2 .. 30 ..	0,169	
Puncture No. 2.			
	8 .. 0 ..	0,169	
	9 .. 30 ..	0,173	
	10 .. 0 ..	0,167	0,169
	11 .. 15 ..	0,169	
	11 .. 30 ..	0,169	

Ten minutes before the experiment was started some blood was taken from the same individual and the same vein, and put in a small tube, from which 4 samples were pipetted off. The mean of these 4 analyses was 0.158. If we now compare the 3 mean values it will be seen that the blood sugar concentration has altered in the time allowed. Further it will be observed

that the sugar values of the nine successive samples taken directly from the canula diverge — 9 and + 6 from their mean value which is 0.167. This means that the limit of uncertainty is exceeded, once if not twice, in these 9 analyses. The next experiment yielded the same result. It comes from a fasting normal person, one of whose crural veins was punctured with a large canula after he had lain on a stretcher for half an hour, but at the actual moment however he had to be raised up so that the vein could be found. As usual, where not otherwise stated, the puncture was made without stasis.

Time after puncture		Sugar percentage	Mean
0 min.	0 secs.		
		0,092	
1	10	0,092	
1	50	0,092	
2	30	0,103	0,094
3	30	0,096	
4	30	0,087	

The samples were taken directly from the canula and diverge — 7 and + 9 from the mean figure. The limit of uncertainty is therefore exceeded here.

Three possibilities can be conceived: (1) the blood sugar content varies, (2) the distribution of blood corpuscles and plasma is not homogeneous in the organism or else, (3) changes when the blood is drawn, perhaps when the blood flow becomes slower. (2) and (3) are hardly admissible as it was a question in the last experiment of a fasting normal person whose distribution quotient for blood sugar was estimated at 103. There is only one possibility left namely to assume that the sugar concentration even in fasting persons may be different at various times in the venous blood from the same region. Below will be given the results from two different but homologous regions, the puncture being made in the vena media cubiti in the right and left arm. The blood was not pipetted directly from the canula but received into a separate tube for each analysis and pipetted from this as quickly as possible. In the course of 33 minutes, 7 punctures were made, 6 in the right and one in the left arm. The number of samples from each puncture is seen below. The taking of the samples in the case of each puncture

lasted respectively 15, 35, 40, 20, 40, 60, and 60 seconds. The samples from each puncture were therefore very near to one another.

Time of puncture	Sugar ‰	Mean	Left arm
8,5	0,087	0,086	
	0,084		
	0,087		
8,11	0,096	0,099	Right arm
	0,098		
	0,098		
	0,102		
8,15	0,102	0,100	
	0,096		
	0,096		
	0,105		
8,20	0,100	0,104	
	0,107		
	0,105		
8,26	0,107	0,102	
	0,102		
	0,096		
8,30	0,100	0,099	
	0,096		
	0,098		
	0,100		
8,38	0,100	0,101	
	0,105		
	0,102		
	0,096		

In the individual series after veinpuncture, where the samples were taken so near to one another, the latter do not in any case diverge more than three times the mean uncertainty from the mean. If the 22 analyses from the right arm are taken together it will be seen that they twice exceed thrice the mean uncertainty from the mean figure 0.100, and in 23 % of the cases the analyses exceed more than twice the mean uncertainty



from the mean figure. Looking at the means of the individual series there also seems to be a slight rise, and then a slight fall in the blood sugar. But if the changes in the right arm are small, the differences between the right and left arm are undoubted. There is nothing remarkable in finding a rather constant blood sugar value in such a relatively short time as the 27 minutes in this case, although at other times there may be greater differences. The same is seen in the capillary blood.

On the whole it must be assumed that in venous blood just as in the ear blood of fasting persons we can find variations in the blood sugar within limits which have an equal extent in both kinds of blood, that is to say with persons with normal fasting blood sugar within the limits 0.07, 0.08—0.11. The venous blood however can be found absolutely constant during the period of the experiment. The following figures are an example of this, from a normal fasting man on whom veinpuncture was done at 10 minute intervals alternately on the right and left arm. At each puncture 3—4 c.c. of blood were taken and 4 samples were drawn off each time after the blood had been well shaken, which could be done without coagulation setting in as the tubes were paraffined. None of the analyses exceeded the limit of uncertainty. The mean values were 0.110, 0.111, 0.110, and 0.110. This constancy may show that there have not been variations in the blood sugar content in the allotted time, but it may also be due to the fact that the taking and mixing of the rather large amounts of blood has smoothed out the changes in concentration of short duration.

It is a question whether the venous blood sometimes receives sugar from that presumably stored in the peripheral tissues or whether the changes in its concentration are merely the resultant of that supplied by the liver and that used up in the tissues. If the peripheral tissues also take part in the regulation during fasting by yielding up sugar to the venous blood we ought, by taking simultaneous samples from the ear and from a vein, sometimes to get higher values for the blood sugar in the vein. Ege and Henriques (10) reckon with this factor. I have not undertaken experiments with this particular object in view, but a series of investigations will be given on ear blood in a fasting person partly in order to see the position of the

means and partly to record my »fasting« value for comparison with that of other investigators. The samples of ear blood are single samples taken as a preliminary to a feeding investigation and therefore while the individual was resting. The vein samples however are the mean of four investigations. The puncture was usually made without previous rest.

Ear Blood		Vein Blood	
0,087	0,089	0,087	0,104
0,089	0,092	0,092	0,095
0,087	0,087	0,095	0,090
0,096	0,100	0,078	0,111
0,092	0,092	0,095	0,087
0,092	0,087	0,099	0,089
0,101	0,078	0,099	0,094
0,093	0,085	0,091	0,108
0,096	0,098	0,104	0,096
0,098	0,096	0,101	0,094
0,096	0,107	0,087	0,099
0,080	0,087	0,086	0,079
0,080	0,094	0,099	0,092
0,110	0,085	0,107	0,092
0,105	0,099	0,112	0,090
0,093	0,082	0,109	0,090
0,095	0,089	0,106	0,078
0,087	0,096	0,097	0,073
0,108	0,081	0,116	0,086
0,090	0,089	0,079	0,095
0,089	0,103	0,091	0,096
0,092	0,087	0,105	0,111
0,085	0,096	0,092	0,109
0,099	0,087	0,088	0,110
0,098	0,090	0,098	0,100
0,098	0,102		
0,096	0,102		
0,087	0,102		
Mean	0,093	Mean	0,096

The two rows of figures, as far as the first cross-line in both, show analyses in different persons. In the remainder of the columns the lines separate samples taken from the same person on different days. Two such rows of figures naturally have

not the same value for the determination of the yield of sugar in the peripheral tissues as simultaneous ear and vein samples from the same person, just as they have less importance as statements of the normal mean value because the samples are not all from different persons and we do not know whether one person may have a slightly different mean from another. Nevertheless the »vein blood« column shows that the vein blood does not appear to take up a permanently lower level which would indicate that the »sugar« waves in the arterial blood were smoothed out again in the tissues. But whether it is the small »sugar« waves that can pass unmodified through the tissues, or whether the latter contribute from their store to the vein blood, is not certain.

Whether the peripheral tissues yield sugar to the vein blood or not, it seems not unlikely that these depôts are in some way or other under the direction of the liver, as Frank C. Mann and Thomas Byrd Magath (38) have shown that glycogen in the muscles disappears when the liver is extirpated in dogs, just as it must be the liver that maintains the regulation of the blood sugar at the definite height it has in fasting persons if we can judge from the numerous cases of liver extirpation in different animals whose blood sugar usually then falls to subnormal before they die.

## Summary.

1. The fasting blood sugar is not an absolutely constant quantity on the same day in the same individual. In normal persons it varies within limits which are usually 0.08—0.11, seldom higher, but sometimes lower, though rarely below 0.07. This applies to both capillary and vein blood. In fasting diabetics there are likewise oscillations in the blood sugar; if this is increased there can also be found a continuous fall, as is well known.

2. After taking carbohydrate, the blood sugar, as is known, rises, not however as a smoothly running curve but with wave formation at the surface of the main rise. These small waves are particularly active and relatively large, when the level of the blood sugar is fairly constant, that is to say at the top of a rise, which forms a plateau before the fall takes place, or when the fasting level is unchanged which is seen with small administrations.

3. These changes in the amount of the blood sugar are interpreted as an indication of the manner in which the blood sugar regulation takes place. Some irregularities in the double curves are interpreted partly as local phenomena and partly as occasioned by failure to take the samples absolutely simultaneously.

4. As the waves are found in the amount of blood sugar 3, 10, or 36 hours after a meal, it is assumed that they are always present in a normal living individual. It is supposed that the liver sends out the »sugar« waves although it is also probable that the peripheral tissues can yield up sugar to the blood.

5. In a single experiment it is demonstrated that an after-wave, after the administration of glucose, probably comes from the liver.

---

## SECTION II

### The Rise in the Amount of Blood Sugar after Administration.

In the year 1906 systematic blood sugar investigations in man were started by Liefmann & Stern (37), and since then numerous works on the same subject have appeared. The first investigations had as their object the finding of a connection between glycaemia and glycosuria, the premier diabetes symptom at that time. The two authors named examined the blood and urine of fasting normal persons and diabetics, and found that the glycosuria was dependent upon a hyperglycaemia which was sometimes very slight. The average amount of fasting blood sugar was 0.086 %. They therefore considered even 0.11 % as hyperglycaemia, and showed that glycosuria could be present with such a low blood sugar concentration. Although this has subsequently been substantiated their reasoning will hardly bear the criticism of the present interpretation of the parallel values of blood and urine samples (Knud Faber & K. M. Hansen (10)). With regard to the dependence of the rise in blood sugar on the intake of carbohydrate Liefmann & Stern have investigated a few pneumonia cases by administering glucose and they found that considerable hyperglycaemia was induced during the febrile state.

The first systematic investigations into the relations of the blood sugar after taking carbohydrate are due to Baudouin (2). He examined 24 persons, 6 of whom were normal, 12 were diagnosed as various kinds of hepatic disease, and 6 had other affections, not diabetes. He investigated them after a fast of some hours, by which is hardly meant a whole night's fast.

Before the experiment some of them had increased, and others normal, blood sugar. In all the cases Baudouin found a rise in the blood sugar after the dose of 150 gm. In the patients, as far as the examinations go, he found a higher and more lasting rise than in the normal persons. In 2 of the normal persons and one of the third group, a rise in the blood sugar was not demonstrated with certainty according to the present view, since the movement only took place within the normal limits, but as Baudouin assumed that the blood sugar concentration was fixed in fasting persons he also had to assume that in the cases referred to a rise had occurred due to the administration. It is perhaps more reasonable to assume this than that the rise was due to a supply from the depôts. Shortly after Baudouin's above-mentioned work appeared, it was followed by several French investigations: Gilbert and Lereboullet (19), Gilbert & Baudouin (17 and 18), all referring to the effect of the administration of carbohydrate on glycaemia. The rise in the blood sugar was found after taking carbohydrate both in normal persons and diabetics, and this rise was higher and lasted longer in the latter. It was also shown, indirectly by urine examinations and directly by blood examinations that there was a rise in the blood sugar after every meal. In accordance with all these investigations it ought to be considered actually established that a rise in the blood sugar is a constant result of, at any rate, large administrations of carbohydrate. Other investigations however appeared which showed partially or completely divergent results.

Frank (16) examined 7 persons with 8 administrations, 6 of whom were fasting. He only found a rise in 5; in the rest he found the same or a lower value for the blood sugar after the administration.

Tachau (46) examined 19 healthy people with a dose of 100 gm. glucose and in no case found a rise above what we consider the normal limits in fasting persons. In diabetics and some patients with non-diabetic affections there was a rise. Tachau thinks therefore that anything more than a very slight rise after the administration of carbohydrate must be regarded as pathological. Aa. Th. B. Jacobsen (31, 32 and 33) then presented a large number of investigations which were later



added to, and represented altogether 44 administrations of glucose or starch in 27 non-diabetics. There is no doubt from his results, that there is a rise in the blood sugar also in normal persons after taking carbohydrate. Although the size of the dose was sometimes as low as 25 gm. glucose he found a rise in all the cases, although in one it was not above the normal fasting zone. Bing and Jacobsen (3) found a rise in the blood sugar in 9 out of 10 non-diabetics after taking 100 gm. glucose. Against the assumption of a rise in diabetics' blood sugar after administration no voices had been raised.

With regard to the great controversy there is between Baudouin and Jacobsen's investigations on the one hand and Tachau's on the other, an explanation is to be found in Hagedorn's discovery of the difference between capillary and vein blood with respect to the rise in blood sugar after administration, especially in normal persons. Tachau (21, 23) used vein blood for his investigations, Baudouin and Jacobsen used blood from the skin, one from the back and the other from the ear. That in all his 19 investigations Tachau never found any noteworthy rises seems nevertheless at first sight a little remarkable, but it is explained by the fact that he did not take his first sample until an hour after the administration. My experiences on this point have taught me that the rise in the vein blood chiefly occurs just after the administration. (K. M. Hansen (26)).

That the investigators who used capillary blood also do not find a marked rise is due to the fact that there is again too long an interval between the samples. It is therefore natural that Aa. Th. B. Jacobsen obtains the greatest percentage of rises as he usually allowed only 5 minutes before he took the first sample after the administration, and he has curtailed the interval between the remaining samples to  $\frac{1}{4}$  of an hour.

Since the works referred to, no contribution to the investigation of the rise has appeared which contains anything important new regarding the rise itself. We know that the blood sugar rises to a greater height and remains there longer after carbohydrate intake in diabetics than in normal persons, but this quantitative difference is not defined by accurate figures, and no fundamental difference has been shown to exist as regards

the rise in the two classes of individuals. Nor has any definite theory of the rise been established for either of the two classes, nor for both together. I can best express the confusion that prevails regarding the interpretation of the rise by citing some lines of Hagedorn's thesis pages 56 and 57: »If we attempt to compare the results of the investigations carried out on the various normal persons, the task seems completely hopeless and it does not seem possible to find anything in common in the confusing amount of differently shaped curves. The amount that the blood sugar rises seems just as variable as the absolute height it attains within wide limits, in the same person, under the same experimental conditions, in different experiments«.

The object of the work in the last few years has been to discover a function test which can be used as a diagnostic. As we have gradually become more and more certain that glycaemia by no means necessarily signifies diabetes, a function test, which in the conditions of the blood sugar indicates the way to an understanding of these cases, has become still more desirable.

Hagedorn assumes that there is a connection between the rise in the blood sugar and its duration, as he finds the assimilation value he has instituted, to be constant for a short period in the same person (23). This assimilation value is essentially based on the size of the area limited by a horizontal line drawn through the figures for the fasting blood sugar, and the curve representing the blood sugar after administration, — that is to say the assimilation value is dependent on both the height and the duration of the blood sugar rise. If the rise varies in height its duration must vary in inverse proportion. The question as to whether this connection is constant seems to me however to require further investigation.

Aa. Th. B. Jacobsen has continually worked at the possibility of letting the height of the rise only, be the critical factor in function investigations. In a new work (34) he has attempted to construct a normal curve as the mean of several curves after a dose of 50 gm. glucose in normal persons presumably with the object of diagnosing the abnormal with its aid. Future research must decide the significance of this normal curve in principle; as an absolute factor its values are hardly any good,

for that purpose is the interval between the samples certainly too long.

An attempt to construct a standard curve was made previously by Staub (44). He first tries to find the least amount of glucose which gives a rise in normal persons, and arrives at the result that 10 gm. is enough to produce a rise. He then decides to construct his standard curve by repeated administrations of 20 gm. He finds a variable rise both in different persons and at different times in the same person. The highest rise in his normal curve is to 0.12 %. For the sake of subsequent comparison we may here mention that Staub in 55 double determinations found a mean fasting value of 0.096 in normal persons, which agrees well with my results. It is perhaps fortuitous that his experimental individuals only show a rise to at most 0.13 %, but it is more probable that he has missed the top of the curve by allowing too long an interval between the samples as Jacobsen did.

In a paper by Traugott (47) which did not come under my notice until after these investigations were practically finished and which treats of investigations into the rise, it is reported that an equally high rise in the blood sugar was found after 20, 60, or even 100 gm. of glucose. In one case the rise was even higher after 20 than after 60 gm. Traugott does not describe the experiments in detail, but refers the reader to the description published of the cases themselves which however I have been unable to obtain. The author's name is Froelich. Traugott however interests himself in the phenomena only in so far as they make him doubt the justification of seeing any »Mass für die Konstitutionskraft des Einzelnen in betreff des Kohlenhydratstoffwechselvorganges« in the individual differences found after taking carbohydrate, as the breadths of the individual variations are so extraordinarily large.

As will be seen later, my investigations confirm his, so far as they cover the same ground. Another paper of Swedish-American origin by Folin and Berglund (15) also deals with blood sugar investigations after the administration of sugar although not with direct reference to the rise, but as the authors have investigated the vein blood in normal persons their investigations, in view of Hagedorn's discovery of the difference

between capillary and vein blood after administration cannot be directly compared with the ordinary investigations of the rise of the capillary blood, nor with the present ones. The vein blood can only indicate what happens in the peripheral tissues in addition to what has taken place on the way from the intestine, which is investigated in the capillary blood. It is therefore at present without significance that the two authors find complete absence of a rise after certain administrations. Perhaps there is a relation between the rise in capillary and vein blood, but this probably cannot be decided before a large comparative investigation is undertaken. Hagedorn himself has pointed out the significance of his work in explaining the difference between the American investigations which were usually carried out on vein blood, and those which were carried out on blood from the ear.

Stefan Jørgensen and Tage Plum (36) have recently published a number of investigations on diabetics, non-diabetics, and normal persons, dealing with the injection of 20 gm. glucose into an arm vein. These investigations are reproduced here because the blood samples were presumably taken from the ear blood. Their curves are distinguished from those obtained after oral administration, by a sharp high top which is common to the diabetic and normal curve. In their further course the curves are characterised by their longer duration before the diabetic curves return to their starting point such as we know it from oral administration. They believe they can diagnose a normal metabolism if the curve comes down to its starting point within a certain time, even though the person in question displays glycosuria and thus creates a suspicion of the existence of a deranged metabolism. This seems to be a rather bold conclusion. By intravenous administration the glucose only reaches the liver in its second time round the circulation and in smaller amounts, and with such a small dose as 20 gm. an undamaged peripheral eliminatory power would probably remove the introduced sugar from the circulation in such a hurry, that the influence of the liver could not make itself felt, especially if its function still differs only a little from the normal. If the liver plays any part in diabetic affections we must be sceptical of the diagnosis »healthy« when it is based on a function test



which to a large extent excludes the liver's influence. With regard to the differential diagnosis between »truly healthy«, and »genuine diabetes«, this function test does not seem to possess any great advantage over the oral tests. On comparison with my results certain interesting facts emerge to which we shall return later.

As stated in the preceding section Hagedorn's investigations have proved that the blood obtained by an incision in the lobe of the ear, the so-called capillary blood, must be mainly, arterial blood. As was also mentioned the blood sugar concentration in ear blood has often been examined after sugar administrations. A quantitative difference is found between diseased and healthy, but not a fundamental difference. It may be that earlier investigators have incurred an error by choosing an arbitrary and somewhat long interval between the blood samples. Before the days of micro-methods this was unavoidable, with vein-puncture it is so still, but in the case of ear blood neither regard for the individual nor the method need put any obstacle in the way of numerous analyses, especially now that Hagedorn and Norman Jensen's extremely convenient micro-method has appeared. We have seen that an increasing number of new results were obtained as the interval between the samples was reduced. Even with an interval of 1—2 hours it could be determined that there was a rise in the blood sugar after administration in diabetics. But opinion was still divided for some time, with regard to what happened in normal people. This was partly due to ignorance of the considerable removal of sugar from the circulation by the peripheral tissues, and probably partly because the rise in the amount of blood sugar was finished before the sample-taking took place. Not until the interval between the samples was shortened to a half and a quarter of an hour, did the constant rise in normal persons after taking carbohydrate become firmly established.

We have, for all practical purposes, not progressed beyond the 15 minutes' interval although there is no reason to believe we are correct in not reducing it further. We do not know what might be hidden in this interval of time; at any rate it would only be discovered by chance, and this may be the reason the results are so divergent. It would seem that all the unknown

facts relating to blood sugar cannot be revealed before we have expressed its changes by means of a curve which is as continual as possible.

It is this principle to examine with the samples taken as frequent as possible, that has been made the basis of the following investigations, as it was for that of the first section.

The investigations are planned with a view to discovering if there is any law relating to the rise in the blood sugar of the ear blood after administration. They fall into two classes: (1) investigations in normal persons, (2) investigations in diabetics.

### **The Persons Investigated and the Arrangement of the Experiments.**

By normal persons are meant those who had no glycosuria before the experiment began, in whom glycosuria had never been demonstrated and in whose family, as far as was known to them, there had been no case of diabetes mellitus. Most of them were not hospital patients. A few only were obtained from the hospital clinic.

By diabetics are understood those persons who had showed increased fasting blood sugar, glycosuria and subjective diabetic symptoms.

The individuals who came from outside were put on a stretcher in the laboratory during the experiment and usually half an hour beforehand.

The patient from the clinic were carried on a stretcher directly from their beds to the laboratory whether they were bed-patients, or were up and about the wards. Light reading was permitted. The normal persons usually availed themselves of the opportunity but the patients seldom did. All the investigated persons were fasting at the beginning of the experiment.

The glucose as administered was bought as chemically pure. Each individual as a rule got the same preparation in all the experiments. A number of the normal persons received the same preparation that was given to the diabetics; on analysis by Kjeldahl's method this was found to contain 98.6 % sugar, and by Hagedorn and Norman Jensen's method 98—98.5 %.



On drying in a vacuum a loss in weight, corresponding to this, was found. A number of persons received another preparation which was proved to contain 96.4 % sugar by Kjeldahl's method.

The weights of the doses given are the weights of the sugar as it was bought, as I found the difference so slight that I did not think it necessary to reckon in according to the actual sugar content.

The solvent was usually thin black coffee without any addition. The quantity has, as far as possible, always been the same, namely 160 gm., which was an ordinary cupful. A definite proportion between the amount of sugar and coffee was therefore not maintained, and it was considered that a given amount of liquid probably always would have the same effect. There has however been the inconsistency that more coffee was given with the larger doses of sugar. This was necessary in order to dissolve it, and the inconsistency was due to the fact that the administration of such large doses was unforeseen in the beginning. This discrepancy in the amount of liquid, which moreover is not always the same, can however hardly have had any important influence on the results, to this they seem too identical. At the places where the differences are found, no alteration in the amount of liquid given had taken place. The sugar was dissolved in some of the measured amount of coffee and this was drawn up by the individual through a glass tube, then the remainder of the coffee was drawn up in several portions so that the cup was washed free of sugar. In this way none of the sugar was lost. Where the administration has been different from that just given it is noted in the experiment concerned.

All the samples were taken from the lobe of the ear. As a preliminary a fasting sample was taken, and then the investigated person received the sugar, the next sample being taken immediately after it had been consumed, and in some cases during the drinking of it. At the same time a stop-watch was set going and the sample-taking began every time it indicated that 2 minutes had elapsed. Later the interval between the samples was increased to 3 minutes and sometimes to 5 minutes, which saved part of the work, but the first 4 or 5 samples were always taken with an interval of 2 minutes as it was desired to obtain the starting point of the rise as accurately as possible.

In the first section of this work we saw that two things happen to the blood sugar after administration, namely a rise in the level of the entire blood sugar in a large wave and superimposed upon this, a various number of small-waves of different sizes. It was also shown that the small-waves mainly must be considered to denote actual changes in the blood sugar concentration in the whole of the arterial blood. Nevertheless we will now entirely neglect the small waves and draw the smooth curve determined by the analyses, as if they did not exist. The object now is to study the rise in level of the whole blood sugar which becomes evident in the first large wave after the administration, and the smooth curve is drawn exclusively with regard to this. From practical considerations it is desirable to limit the number of samples taken. I did not venture to do this beforehand by allowing a longer interval between them, as the accuracy of the curves might have suffered. There is however a chance for limiting the number of samples and the duration of the experiment. Experience has shown that the great majority of rises, both in diabetics and normal persons, reach their highest point in the first hour after the administration. The reason we often have to continue much longer is in order to make certain that the top has been passed. Normal persons commonly reach the top sooner than diabetics and as is known, exhibit a more rapid fall. A smaller administration generally shows a more rapid fall, and consequently that the top has been passed, than a large one. There are however great individual peculiarities, and before the first curve in an individual is taken there is not much to go by in estimating its height and duration and that of subsequent curves. If we have to take several curves in the same person it is wise to begin with the smallest dose and continue taking samples at least an hour in the case of normal persons and  $1\frac{1}{2}$  hours in the case of diabetics, in order to be fairly certain that the apex has been passed. We then learn to judge quickly how long to continue in the case of the larger doses, as there is a certain regular relation between them in the same individual. The rule is not absolute however, as can be seen from curves 1 and 2 p. 146. They are taken at 3 days' intervals from the same diabetic after a dose of 20 gm. glucose each time. With the first dose the top of the rise is only reached in two hours, with the second dose it is reached

as early as half an hour after administration. Even if this kind of unpleasant surprise might happen however one spares a lot of work by discontinuing the experiment as soon as the top of the curve is well passed. When it is presumed that this has happened, but one wishes to make quite certain of the result, one can limit the amount of labour by allowing longer intervals between the analyses.

I have only once seen a curve rise again above its highest point after a fall lasting a rather long while though not very deep, in a diabetic after a very large dose, but never with doses of the size we are usually dealing with here in diabetics, and never in normal persons. The rule is that the top is reached in the first large rise. Short, fairly deep variations are, as we know, not excluded but it is the longer-lasting, or deep fall, or the plateau of somewhat long duration, which shows us that the top has been reached.

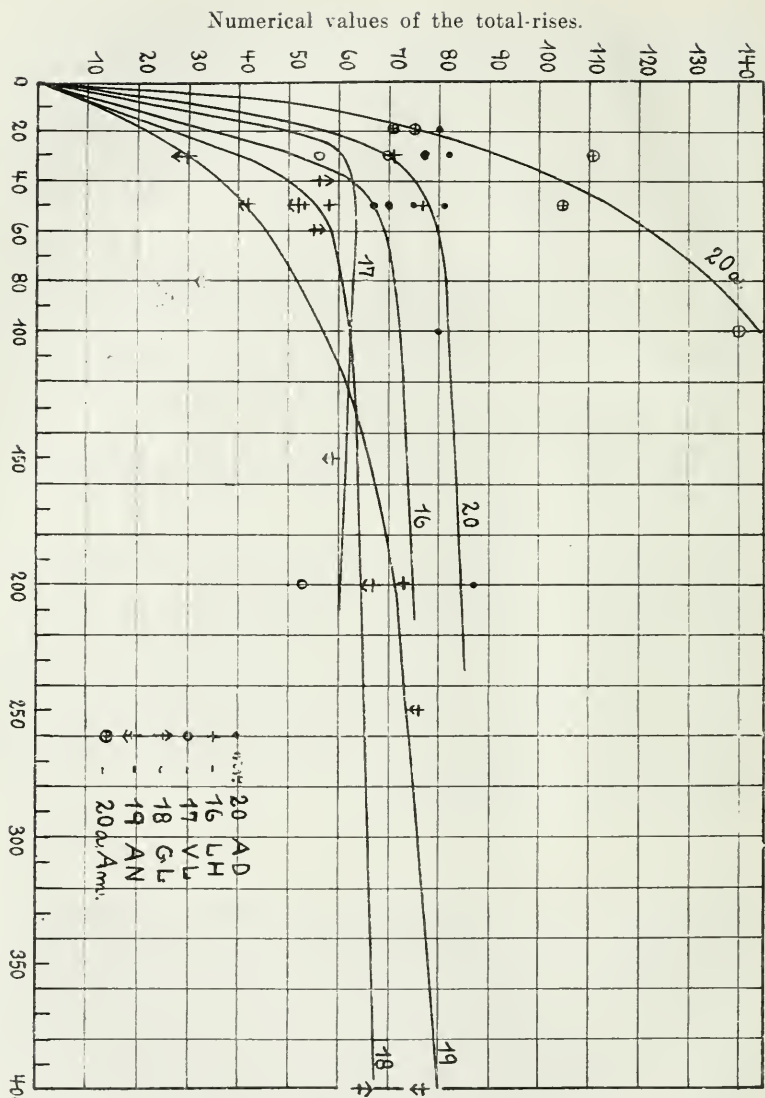
As will be seen from the curves I have been guided by the above considerations and I have not continued the curves farther than seemed to me necessary for the object in view.

As the results display a certain amount of agreement also in the case of diabetics, an error has scarcely been incurred by doing this. The possibility of limiting the number of the analyses depends on the aim of the experiments and will be discussed when the curves are presented.

## 1. The Rise after Administration in Normal Persons.

The results to be given first are from a female doctor of about 40, height 161 cm., and weight 56 kg. She received a series of doses of rising amounts of glucose. In the case of the smaller doses the administration was repeated but in the case of the larger doses this cannot be easily done as it is a very unpleasant experience to consume large quantities of glucose at a time, even if the preparation is pure. For this reason and because she was a relatively small person, I did not think I could exceed 200 gm. at a time in her case, especially as she once or twice got attacks of dizziness afterwards.

The ease with which glucose is taken is subject to very great individual differences. Some feel ill with even the smallest doses,



Total-curves from normal persons no. 16-17-18-19 og 20 marked with the number of the individual respectively. The singular curve shows practically equal total-rises when the dose is over a certain size.

Total-curve from no. 20 a. Lactation glucosuria. Shows that acceleration takes place at a higher blood sugar concentration than in normal persons.

(2/s)

others take a couple of hundred grams with ease, but anything above this amount usually leads to unpleasant symptoms. These are headaches and a desire to go to sleep, combined with more or less acute nausea and a tendency to vomit.

The glucose was dissolved in tea instead of coffee at her own request. The amount as usual was 160 c.c. for the small doses. For 100 gm. sugar. 200 c.c. was used, and for 200 gm. sugar, 250 c.c.

Table Referring to the Normal Individual, Number 20, A. P.

Date	Dose of Glucose Gm.	Total Rise	Rise per Gm.	Bottom of Rise	Top of Rise	Glycosuria before Administration	Glycosuria after Administration	Curve No.	Page
22. V.	20	0,080	0,0040	0,097	0,177	0	0	96	75
20. V.	30	0,082	0,0027	0,092	0,174	0	0	94	76
21. V.	30	0,077	0,0026	0,089	0,166	0	0	95	„
12. V.	50	0,067	0,0013	0,095	0,162	0	0	90	„
13. V.	50	0,070	0,0014	0,093	0,163	0	0	91	„
16. V.	50	0,075	0,0015	0,095	0,170	0	0	92	„
19. V.	50	0,081	0,0016	0,094	0,175	0	0	93	75
9. V.	100	0,080	0,00080	0,101	0,181	0	0	89	75
3. IX.	200	0,087	0,00044	0,094	0,181	0	÷	254	„

Looking at the above table, the remarkable similarity between the values of the total-rises first attracts the attention. By the total-rise of a curve I mean the distance between the highest and lowest points on the smooth curve, measured from the ordinate axis. The mean total-rise is 0.078, and the greatest deviation from it is 0.011. in other words the values vary only within  $\pm 14\%$  of the mean. A variation in the size of the dose makes little or no difference. This is clearly seen from curve no. 20 on p. 70. The ordinates here represent the numerical values of the total-rises of the administration curves the abscissae, the amount of glucose taken expressed in grams. When no glucose is taken there is no rise in the level of the whole blood sugar. The starting point of the curve must therefore be the zero point and is fixed. Through the zero point we draw the smooth curve determined by the total-rises. The curve obtained in this way, I have called the total-curve. Each of



these total-curves is marked with the respective individual's number.

How the rise in the total-curve progresses in details in the case of doses below 20 gm. is not known as such small doses were not given. It will be seen however that the curve of the normal person number 20 within the limits of investigation first rises steeply and then declines and continues in a horizontal, or perhaps very slightly upward direction.

With regard to the distances between the curve and the experimental points it may be remarked that at any rate in the case of some of the points, they cannot be due to the uncertainty of the method. As before stated there is a practical deviation limit of  $\pm 5$ , and the deviation of the total-rises arising from this cause, as determined by the smoothed-out curve, must be considerably less. That is to say the deviation must be small in relation to the deviation of some of the points from the smooth curve for the total-rises. Nor can the deviations ensue from uncertainty in drawing the smooth curves for the blood analyses after administration, as an attempt to draw them in another way shows. There does not, again, seem to be any dependence between the total-rises and the arbitrary starting point of the administration-curves, which vary on account of the fasting variations. The larger deviations of the points must therefore be ascribed to differences in the condition of the organism which we are unable to rule by our experimental arrangement. The deviations of the points seem greatest with relatively small doses, or perhaps it only appears thus because there are more determinations after such doses. Beforehand it is probable that chance variations in the organism's condition can better exert their influence when the dose is only a small one, than when the organism is overwhelmed by a large quantity of sugar.

If we now look at the absolute boundary to which the blood sugar percentage has risen after the administration, we find that it varies from 0.16 to 0.18 %. This variation is also independent of the dose given. The height reached after 100 gm. and after 20 gm. is the same, and the height after 50 gm. is less than the height after 20.

It seems as if the organism refuses to allow its blood sugar percentage to overstep a certain height and that it has the



means of preventing this irrespective of the amount of glucose we introduce. But on the other hand it does not suffer any further inconvenience in getting rid of the sugar before the blood sugar concentration has reached the height in question.

If we inspect the total-curve of number 20, p. 70, we obtain a clear impression of the last point. The removal of the sugar from the blood-stream presumably begins at the normal blood sugar percentage, but in this case the removal has not been more rapid than the curve even for a dose of 20 gm. has reached its bend, and if 30, 50, 100, or even 200 gm. be now given they have no influence on the curve, it practically does not rise any higher. In other words the speed with which the absorbed sugar is removed from the blood-stream must rise in response to an increase in the dose. It was been found necessary on practical grounds to give this phenomenon a special name and I have therefore chosen the perhaps not very apt expression, removal-acceleration. I have referred to this removal-acceleration in an earlier work (26). The theory was advanced that the individual has a certain optimal arterial blood sugar concentration for the accumulation of glucose and that it is the peripheral tissues' power of accumulation which is made more and more use of in proportion to the size of the dose. By the optimal concentration I understood the blood sugar percentage by which the acceleration of removal of sugar from the blood have reached its greatest development. Of course it is not impossible that the removal would take place in a still greater hurry at a greater concentration but we will never have the chance of seeing it, when sugar is given in this way. The first part of the theory was supported by the investigations which are reported here. As regards its second part, some curves were given in the paper alluded to dealing with the distribution of blood sugar between arterial and venous blood after administration, which seemed to point in this direction. Hagedorn's curves really show the same (21,23). We shall return to this question when dealing with a few experiments in this work. It must here be remarked that the word accumulation is only used in the above connection for the sake of convenience. I don't intend by this to express anything whatever about the manner in which the removal of sugar from the blood takes

place in the organism's peripheral tissues. It may be a storage which occurs or it may be combustion. In the first case it is not known whether it is stored as glycogen or in another form.

That a considerable removal of sugar actually takes place in the peripheral tissues has been proved by Hagedorn (23). My investigations concerning the place on the blood sugar curve after the administration where the difference between arterial and venous blood is greatest seems to indicate that it coincides with the point where the bending of the curve, for the total-rises, takes place. It is therefore natural to connect these two phenomena with one another. The excess of sugar which is carried by the arterial blood, in each circulation, to the peripheral tissues is removed there, and the percentage of sugar in the arterial blood does not therefore rise any further.

This power of accelerating the removal of sugar seems to be practically unlimited in the normal person, whether it is situated only in the peripheral tissues or whether the organism has secret forces elsewhere. The power of absorbing sugar in the organism is put a stop to by external reasons before the power of accumulation is lost and the barrier broken, which we have found to be about 0.18 % in this person.

With respect to what causes the removal-acceleration in the peripheral tissues, the most recent investigations into the hormone of the pancreas seem to justify the assumption that the cause lies in an increased production of this hormone, insulin\*). According to the present investigations this increased production would therefore be called into action by the administration of sugar and the consequent rise in the blood sugar concentration\*\*). The optimal concentration for

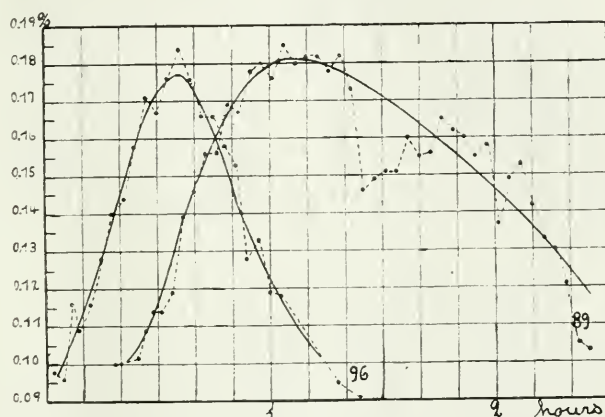
\*) A lecture by Aug. Krogh in Københavns Medicinske Selskab 2. I. 23 on Branting and Macleod's investigations. The publication has been inaccessible to the author.

\*\*) That carbohydrates themselves procure what causes their assimilation is earlier said of Staub (see later). Foster has in the last days expressed the same opinion and furthermore assumed that it is the hormone of the pancreas, that is procured. (J. biol. chem. IV. 2. 1923). He gives however the priority of the theory to Mc. Lean and de Wesselow. Foster bases the theory on investigations, which confirm those of Hagedorn as regards the difference between vein blood and capillary blood after administration, just as he agrees with my earlier published investigations which indicated that it is the activity of the peripheral tissues, that suspends the further rise of the blood sugar in the arterial blood.

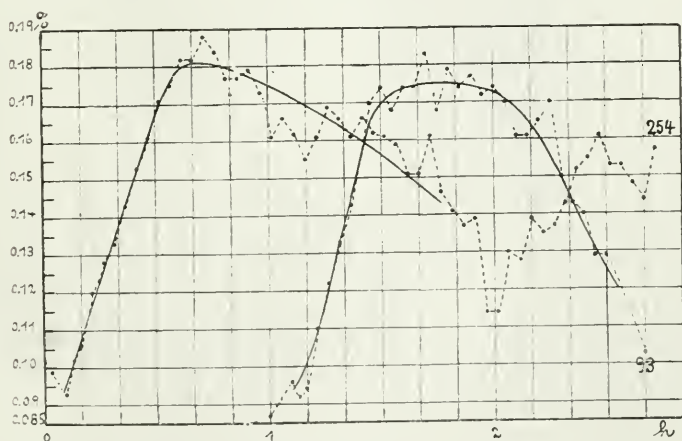
sugar accumulation should therefore be the optimal concentration for the production of insulin.

As we have now found that the total-rise is fairly constant and independent of the amount administered, it must necessarily follow that the rise per gram administered is inversely proportional to this amount. In agreement with the variation of the total-rise we have found, the proportion will not be absolu-

Normal person no. 20.

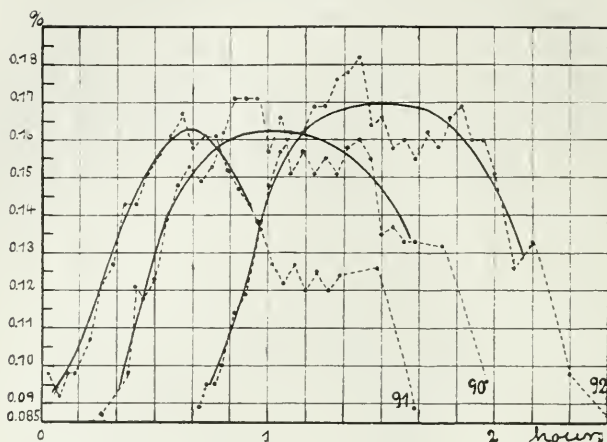


Administration curve no. 89: 100 gram glucose in 200 c.c. tea.  
 " " " 96: 20 " " " 160 " " ( $1\frac{1}{2}$ )



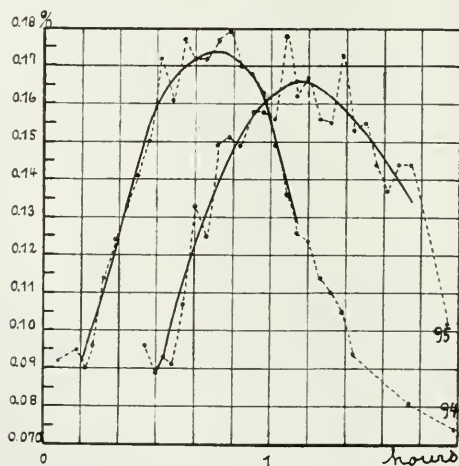
Administration curve no. 93: 50 gram glucose in 160 c.c. tea.  
 " 254: 200 " " " 250 " " ( $1\frac{1}{2}$ )

## Normal person no. 20.



Administration curve no. 90: 50 gram glucose in 160 c.c. tea.

" " " 91: 50 " " " 160 " "  
 " " " 92: 50 " " " 160 " " (1/2)



Administration curve no. 94: 30 gram glucose in 160 c.c. tea.

" " " 95: 30 " " " 160 " " (1/2)

When drawing the smooth curves we have sometimes here as in other curves paid most attention to the second sample because there is a longer interval between the first sample and the administration and there might have been fasting oscillations in this interval.

tely accurate and moreover the possible weak rise mentioned with increase of the dose will contribute to this, especially with

very small doses where this rise must be greatest. As soon as the curve has passed its bend the proportion is almost absolute as we are practically unable to measure any increased rise with certainty.

Hitherto we have only considered the results from one individual. I shall now give in series all the other results upon which the above considerations are based.

Table Referring to the Normal Individual No. 16, L. H.

Date	Dose of Glucose Gm.	Total Rise	Rise per Gm.	Bottom of Rise	Top of Rise	Glycosuria before Administration	Glycosuria after Administration	Curve No.	Page
16. X.	30	0,071	0,0024	0,089	0,160	0	0	78	79
17. X.	50	0,058	0,0012	0,096	0,154	0	0	79	..
18. X.	50	0,077	0,0015	0,092	0,169	0	0	80	..
14. IV.	50	0,053	0,0011	0,118	0,171	0	0	82	..
19. V.	200	0,073	0,00036	0,105	0,178	0	+	81	78

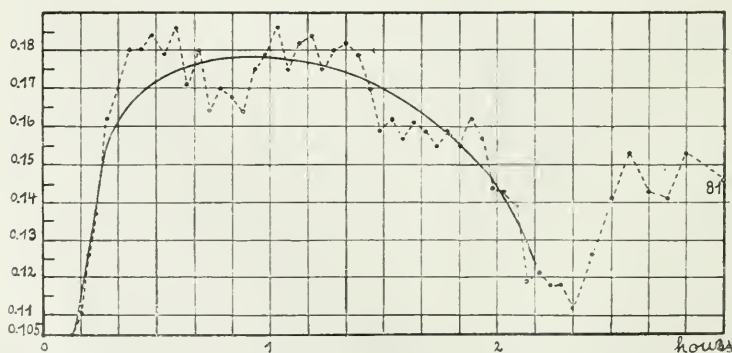
This individual was a school mistress of 42, whose height was 170 cm. and weight 75 kg. As was stated a variation in the rise in the normal person, number 20, was found, which must be attributed to chance conditions in the organism. It was thought possible that the change in diet on the day preceding the experiments might have had an influence in this respect. The normal person number 16 was therefore taken into hospital and put upon a weighed constant diet of about 1400 calories. The experiments began after she had been in hospital for 36 hours. The three upper rows of numbers in the above table give the results. We see the total rises varying rather briskly in spite of the uniform diet. We must remember however that her diet was poor in calories and it may be that a favourable medium for the variations in the height of the rise, was afforded in this way. Naturally it may be due to pure chance that they were greater here than in the previous case but it is also possible that the less full the carbohydrate depôts of the organism are, the less will the demands made on its power of accumulation be felt, and the more fortuitous will be the results perhaps especially in the case of small doses.



Her diet was actually poor both in calories and carbohydrates, since she of carbohydrates only got 100 gm. of bread.

The two last experiments were made 5 and 6 months later. If we now consider all these 5 experiments together, we come to exactly the same result as in the case of the normal person, number 20. The rises congregate in a rather limited space although the lengths of the variations are greater here than in the former case. Their mean value is 0.066, and the greatest deviation from this 0.013, and thus they vary within  $\pm 20\%$  of the mean. The removal-acceleration is also unmistakable here. The total rise is practically the same for the largest and the smallest doses, and the rise per gram given is therefore inversely proportional to the dose. Her average total-rise is a little lower than in the case of number 20. There would be nothing remarkable in the fact if this signified a real phenomenon as number 16 was so much bigger and heavier than number 20. Their optimal blood sugar concentrations however lie close to one another. We must take it for granted that the optimal percentage of blood sugar is attained under all circumstances by a dose of 200 gm., even if the case may be various for the small doses. As the total-rises varied more in this person, we see also that the blood sugar concentration which represents their top, increases from 0.15—0.18 % against 0.16—0.18 % in number 20. The smooth curve for the total-rises (the total-curve), see p. 70, exhibits the same course as

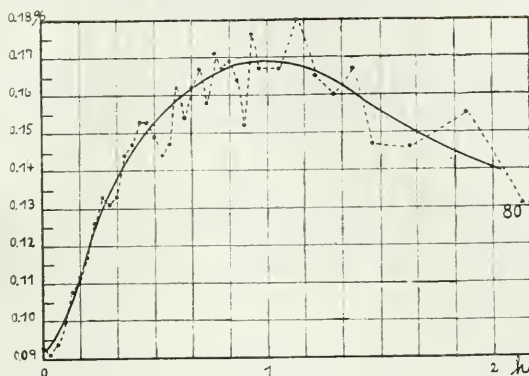
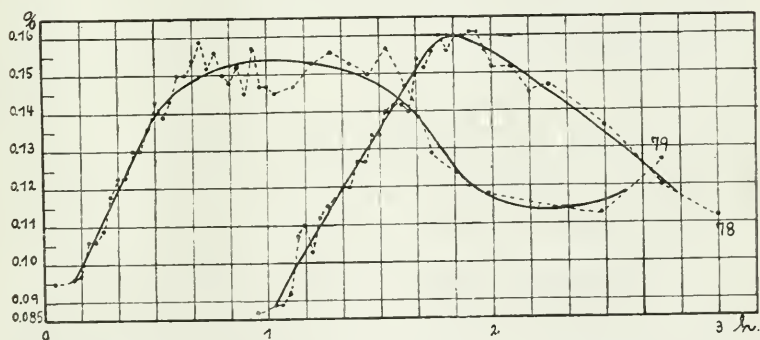
Normal person no. 16.



Administration curve no. 81: 200 gram glucose in 250 c.c. coffee. ( $1\frac{1}{2}$ )

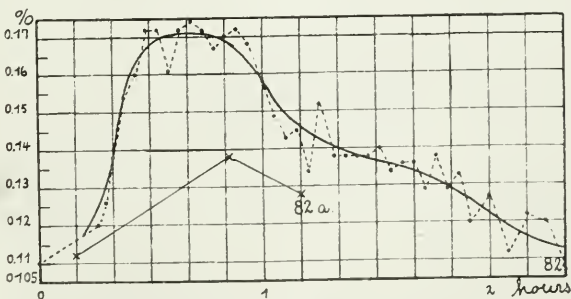


## Normal person no. 16.

Administration curve no. 80: 50 gram glucose in 160 c.c. coffee. ( $1/2$ )

Administration curve no. 78: 30 gram glucose in 160 c.c. coffee.

" " " 79: 50 " " " 160 " " ( $1/2$ )



Administration curve no. 82: 50 gram glucose in 160 c.c. coffee.

" " " 82a: Simultaneous vein curve. ( $1/2$ )

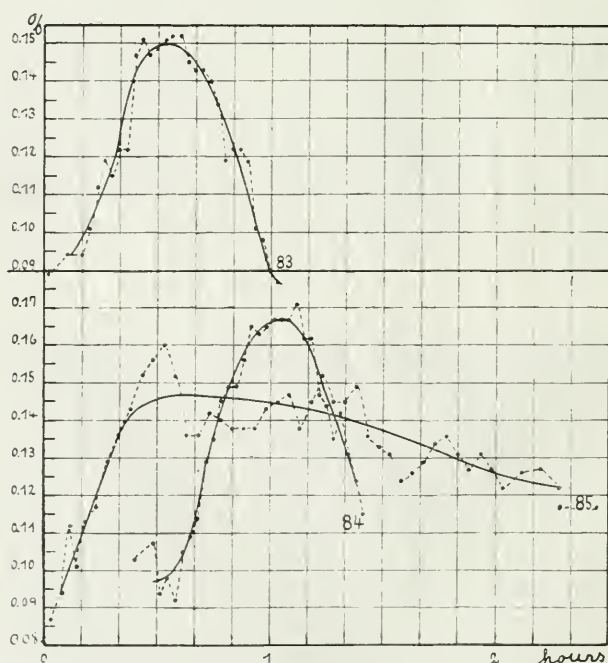
number 20, — a rapid and steep rise at the beginning, with the small doses, and an almost horizontal one with the large doses.

Having seen the results obtained from these female subjects we will now pass on to a consideration of the results from some males.

Table Referring to the Normal Individual No. 17, V. L.

Date	Dose of Glucose Gm.	Total Rise	Rise per Gm.	Bottom of Rise	Top of Rise	Glycosuria before Administration	Glycosuria after Administration	Curve No.	Page
20. IX.	30	0,056	0,0019	0,094	0,150	0	0	83	80
24. IX.	30	0,070	0,0024	0,097	0,167	0	0	84	"
25. III.	200	0,053	0,00027	0,094	0,147	0	0	85	"

Normal person no. 17.



Administration curve no. 83: 30 gram glucose in 160 c.c. coffee.

" " " 84: 30 " " " 160 " " " (1/2)

" " " 85: 200 " " " 250 " " " (1/2)

The table shows an experiment on a medical student of 22, whose height was 162 cm. and weight 63 kg. We here have a repetition of what the female subjects taught us. Practically the same total-rise occurs after a dose of 30 gm. and 200 gm. In his case also, the bend of the curve is quickly passed and the horizontal part reached (see curve p. 70). The two small but equal doses show a rather different rise. The length of the variation is  $\pm 18\%$  of the mean. The highest points of the curves lie between 0.14 and 0.17 %.

The next subject was a young man, also a medical student, 19 years old, height about 180 cm., weight 75 kg.

Table Referring to the Normal Individual No. 18, G. L.

Date	Dose of Glucose Gm.	Total Rise	Rise per Gm.	Bottom of Rise	Top of Rise	Glycosuria before Administration	Glycosuria after Administration	Curve No.	Page
23. VI.	40	0,056	0,0013	0,088	0,144	0	0	86	84
26. VI.	60	0,055	0,00091	0,087	0,142	0	0	87	84
30. IX.	400	0,064	0,00017	0,102	0,166	0	+	255	83

In these experiments there were some irregularities. In the two first, commercial glucose was given instead of the usual pure preparation. The water content was subtracted, but what impurities it contained, are not known. The solvent in these experiments was not coffee but water in the proportion of 3 c.c. per gram sugar. In the third experiment however coffee was used as usual and the sugar was that previously described which contained 96.4 % glucose. As stated we were obliged to give more than the 160 gm. of solvent originally fixed upon for the large doses of sugar, and in this instance 300 c.c. coffee was employed. Nevertheless we find the same as before. The total-rises vary within rather narrow limits and in this case they are specially so. The rises lie within  $\pm 10\%$  of the mean which is 0.058.

We will look a little more closely at curve 255 which represents the enormous dose of 400 gm. This dose is no doubt the largest we can give a person with the prospect of his retaining

it, and then it will hardly succeed without the exercise of a good deal of will power on the part of the individual because of the distressing symptoms produced, as previously described.

When we look at the administration-curve we also get the impression that the organism has made a desperate fight to keep the blood sugar at the level of the total-rise. Above the smooth curve, by which the latter is determined, high peaks repeatedly rise. There is no doubt that they are of significance for the incipient glycosuria but in accordance with our decision at the beginning of this section we will ignore their existence.

When we observe the relatively slight rise after so large a dose, the question naturally presents itself, whether the greater part of the sugar does not disappear again from the organism without even being absorbed. I have not investigated this side of the problem and I cannot therefore deny that a part of the glucose may be got rid of in this manner. We cannot conclude that absorption from the intestine is at an end, from the horizontal course of the smooth curves for the total-rises because we should then have to assume that it had ceased in some cases when the dose surpassed such small amounts as 20—30 gm.

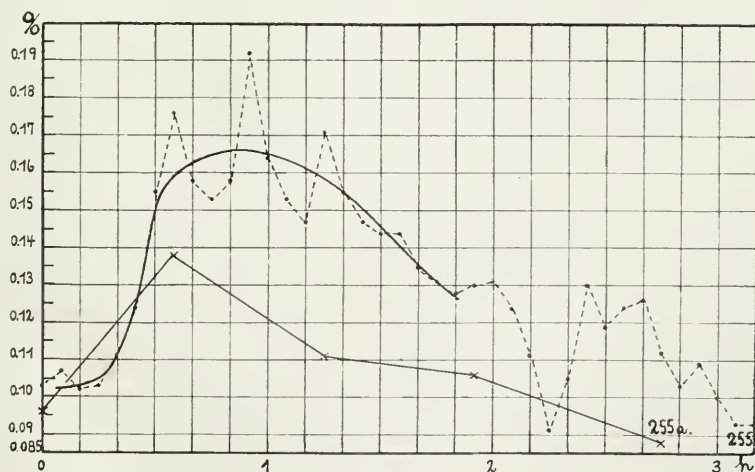
Whatever the relation to the absorption may be, it is the condition of the blood sugar, under all circumstances, after a maximal dose per os that we have elucidated. Whether the 400 gm. or only half of it has been absorbed makes no difference in this connection. But the fact that the rise lasted for 3 hours indicates that a large amount of it passed into the blood.

The lowest curve 255 a, p. 83, represents the conditions in the vein blood, as they are found in 5 punctures, one taken just before and the four others after 400 gm. were administered. As will be seen the vein blood has followed the arterial blood a part of its way in the rise. If we had taken an experimental point a bit sooner after the administration we should have perhaps observed a still higher rise. This rise in the vein blood however confirms the view that there is an optimal concentration of blood sugar for the accumulation. This view is supported still further by the fact that we see the blood sugar sink in the vein blood, while the capillary blood still continues

at the same height. This means that as soon as the specified sugar concentration is reached in the capillary blood (arterial blood) the removal of sugar predominates over its introduction into the vein blood, and the concentration in the vein blood does not rise any more, but begins to fall, which at the same times informs us that it is in the peripheral tissues that the accumulation is accelerated. It is of course not to be inferred that the peripheral tissues are the only place where the removal of the excess of sugar occurs.

In the normal person, number 16, curve 82 a, p. 79, a few veinpunctures were also made after the dose of 50 gm. Here we only see, however, the vein blood falling concurrently with the arterial blood but at a much lower level. But there has also been some rise in the vein blood here in spite of the small dose. This is not always observed when the doses are small. I have previously (26) published a curve from a normal person, number 18, obtained after a small dose. The vein blood is there seen to remain within the normal limits, while the arterial blood rises at least 0.15 % during the experiment. This means that the organism immediately begins to remove the sugar introduced. If this is not sufficient the vein blood sugar begins

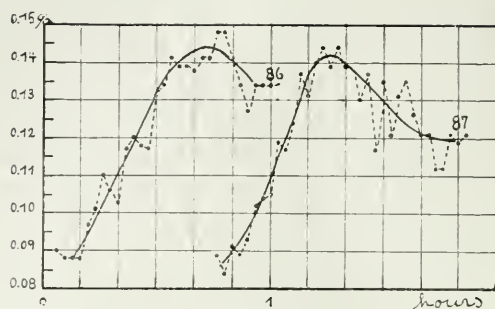
Normal person no. 18.



Administrations curve no. 255: 400 gram in 300 c.c. coffee.

.. .. 255a: Simultaneous vein curve. ( $1\frac{1}{2}$ )

Normal person no. 18.



Administration curve no. 86: 40 gram techn. glucose in 120 c.c. water.

" " " 87: 60 " " " " 180 " " (1/2)

to rise and does not stop before the speed of accumulation has become great enough, which depends upon the concentration of the arterial blood sugar.

We will now examine the results of some administrations in a patient from the hospital. He was admitted for X-ray treatment for acromegaly, but was otherwise quite healthy and felt well.

As there is supposed sometimes to be a derangement of carbohydrate metabolism in this disease it seems at first incorrect to count this individual as normal. As the statements with regard to the carbohydrate metabolism in acromegaly are however very vague, and especially because the results of the investigations in this man absolutely exclude, not only that he is a diabetic, but that his carbohydrate metabolism can be subnormal, as the relations of the rise in his case is even better than in the case of the absolutely normal persons, I have no hesitation in introducing him here. He also fulfils the requirement for a normal person in this connection. There is also an investigation upon a patient with Spondylitis deformans, the normal individual, number 19 a. It was assumed that his carbohydrate metabolism was unaffected by his disease.

The lowest row of numbers, p. 85, represents the only experiment on the normal person, number 19 a. The object of this experiment was merely to obtain again the result of a dose of 200 gm. which in spite of its size only produces a relatively slight rise.



Table Referring to the Normal Individual No. 19 A. N.  
and the Normal Individual No. 19 a S.

Date	Dose of Glu- cose Gm.	Total Rise	Rise per Gm.	Bot- tom of Rise	Top of Rise	Glycosuria before Admi- nistration	Glycosuria after Admi- nistration	Curve No.	Page
14. II.	30	0,030	0,0010	0,100	0,130	0	0	270	88
16. II.	50	0,052	0,0010	0,100	0,152	0	0	271	"
18. II.	50	0,042	0,00084	0,089	0,131	0	0	272	87
21. II.	80	0,033	0,00041	0,099	0,132	0	0	273	"
23. II.	150	0,059	0,00039	0,094	0,153	0	0	274	"
24. II.	200	0,067	0,00034	0,109	0,176	0		256	"
27. II.	250	0,076	0,00030	0,097	0,173	0		257	"
29. II.	400	0,077	0,00022	0,107	0,184	0	÷	258	88
26. III.	200	0,065	0,00033	0,105	0,170	0	0	288	"

All the other experiments reproduced in the table are from the normal person, number 19. We find here what was previously thought must actually happen, that the total-rise is to a certain degree dependent upon the size of the dose, apparent with sufficiently small doses, but undemonstrable with large doses. We see from the curve, p. 70, that in ordinary persons we must reduce the dose below 20—30 gm. before the relation might become evident. This man seems however, to be able to get rid of absorbed sugar so quickly, even with low concentrations of arterial blood sugar, that the expression »small doses« has not the usual significance in his case.

The course of the total-curve is however the same here as in the other cases in this group, and the final result, that is to say the place where the blood sugar rise stops, is exactly the same as in the others. Thus if we compare the figures for this man who weighs 84 kg., with the figures from the normal person, number 20, who is a woman of only 56 kg., we find that both finish with a sugar concentration of about 0.18 % and a total-rise of 0.07—0.08. These investigations naturally do not exclude the possibility of breaking through the organism's barrier by still larger doses, e. g. 800 gm. in number 19, and 400 gm. in number 20, but in practice such an experiment is impossible, and we must be content with demonstrating

that there is a barrier as far as the experiments goes. There is nothing whatever to show that we have arrived at the end of the organism's power of removing sugar from the blood stream.

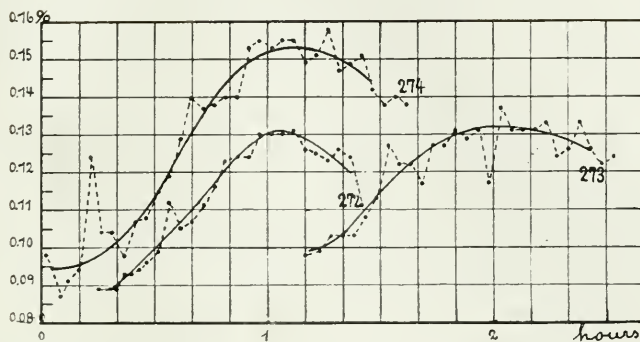
As we have seen, the dose required to drive the blood sugar up to its optimal concentration in different individuals is rather variable. As a rule however, this is attained with a very small dose, even if it is not unreasonable to assume that there are absolutely normal individuals who are just as capable of storing sugar as the acromegaly patient.

When we have found, in the experiments recorded, that the total-rises are indential with variations within rather narrow limits depending on the organism's condition at the moment, the last results show that this statement is not absolute, but only applies to doses above a certain size. Perhaps the size of the individual is of importance in this connection.

When we look at the two curves, numbers 258 and 257 we observe that not only are their total-rises the same, but the two curves show almost complete congruity. One is therefore strongly tempted to believe that a part of the 400 gm. has been lost in the intestinal canal without being absorbed. It might be thought that the concentration in which the sugar was given might have some influence. This however cannot have been the decisive factor, as 1.4 gm. coffee to each gram of glucose was given in both cases. As stated above, the question of absorption is being passed over in this investigation although it may well have had some significance.

The reason several experiments with large doses were made in number 19 is due to the fact that he did not seem to feel any discomfort whatever from them. Not even after taking 400 gm. did he complain, although he was not otherwise of a particularly long-suffering disposition. Not until several hours after it was all over, when he got to know that something exceptional has happened to him, did he begin to feel nausea. In addition to discussing the unpleasant symptoms which are the rule with large doses of sugar, I have thus been able to introduce an exception.

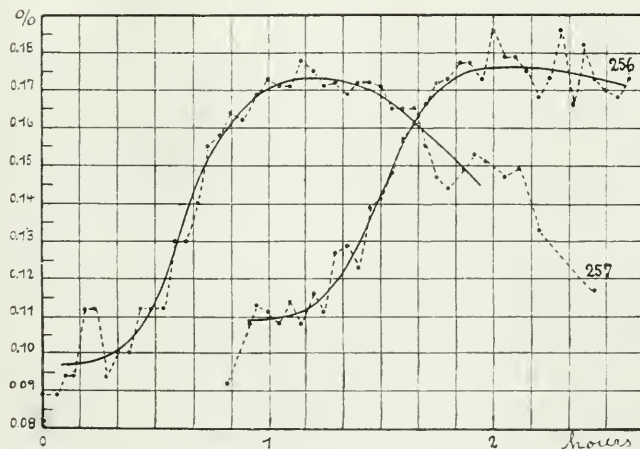
Normal person no. 19.



Administration curve no. 272: 50 gram glucose in 160 c.c. coffee.

"	"	"	273: 80	"	"	"	160	"	"
"	"	"	274: 150	"	"	"	340	"	"

( $1/2$ )

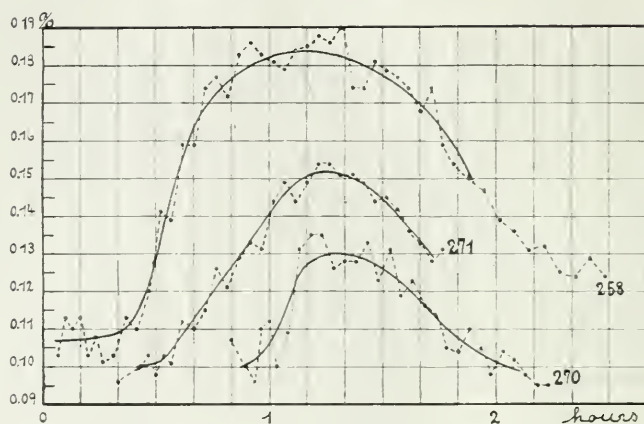


Administration curve no. 256: 200 gram glucose in 325 c.c. coffee.

"	"	"	257: 250	"	"	"	350	"	"
---	---	---	----------	---	---	---	-----	---	---

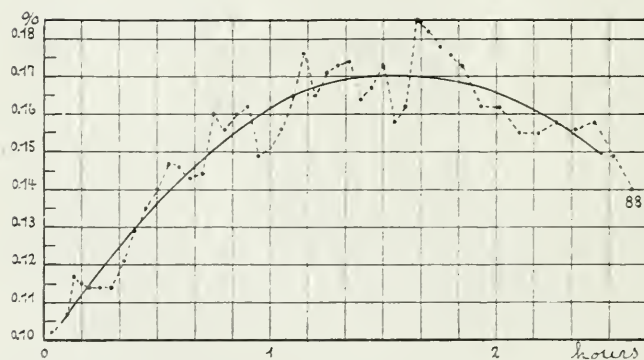
( $1/2$ )

Normal person no. 19 a.



Administration curve no. 270: 30 gram glucose in 160 c.c. coffee.

" " " 271: 50 " " " 160 " "  
 " " " 258: 400 " " " 570 " " ( $\frac{1}{2}$ )



Administration curve no. 88: 200 gram glucose in 310 c.c. coffee. ( $\frac{1}{2}$ )

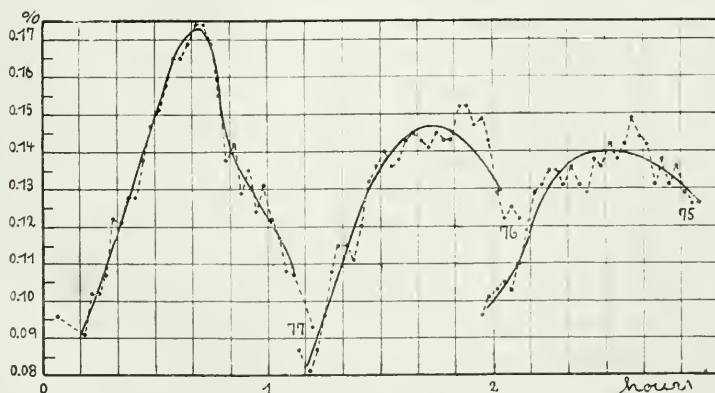
Lastly two curves from a lady doctor of about 40 will be given, whose height was about 170 cm., and weight, about 70 kg., namely curves 75 and 76, together with curve 77 from a female medical student of 19, whose height was about 160 cm. and weight, 55 kg.

Table Referring to the Normal Individual No. 14, A. Pi.  
and the Normal Individual No. 15, N. F.

Date	Dose of Glu- cose Gm.	Total Rise	Rise per Gm.	Bot- tom of Rise	Top of Rise	Glycosuria before Admi- nistration	Glycosuria after Admi- nistration	Curve No.	Page
17. IX.	30	0,042	0,0014	0,098	0,140	0	0	75	89
21. IX.	30	0,064	0,0021	0,083	0,147	0	0	76	..
29. IX.	30	0,083	0,0028	0,091	0,174	0	0	77	..

We here have two curves from a big woman. They show the usual variation as regards the total rise, in this case within  $\pm 19\%$  of the mean. They do not rise so high as seems to be the case with the total-rises of the small female subject from whom the last curve was obtained which is recorded in

Normal person no. 14 and 15.



Administration curve no. 75: 30 gram glucose in 160 c.c. coffee.

" " " 76: 30 " " " 160 " "  
" " " 77: 30 " " " 160 " " ( $\frac{1}{2}$ )

the table. In her case there is a total-rise to 0.083 which practically corresponds to the result obtained in the normal person, number 20, who was a lady of about the same size and weight, and it is in favour of the view that the dose required to drive the blood sugar up to the optimal concentration is perhaps less in small persons. The dépôts perhaps play some part in the process.

We have now considered all the experiments undertaken on the normal persons, and persons who are presumably normal as regards their carbohydrate metabolism. The number of individuals is not particularly large but the results are so unmistakable and seem to be so uniform, that the conclusions drawn from them appear to me adequately supported.

### Summary.

(1) In normal persons there is an upper limit for the rise in the level of the blood sugar after glucose administration. This limit perhaps varies a little in different persons but hardly exceeds 0.18 %.

(2) The explanation that the blood sugar rise ceases in the neighbourhood of 0.18 % must be sought in the phenomenon which is called removal-acceleration, by which is understood the power the organism possesses of accelerating the removal of sugar from the blood-stream to a practically unlimited extent at this concentration, from blood as it is obtained from the lobe of the ear. The concentration at which this power reaches its full capacity is called the optimal concentration. The power of acceleration is perhaps due to an increased supply of the pancreas hormones to the blood.

(3) The total-rise of the smooth blood sugar curve after the administration of glucose varies within very narrow limits depending upon the organism's condition when the dose is above a certain size; with smaller doses changes in the organism's condition have a more marked effect.

(4) When the dose is greater than that mentioned above, no proportion whatever can be shown to exist between the size of the dose and the height of the total-rise. Nor with smaller



doses is such a relation proved, but it is possible that with these a proportion between the total-rises and the dose could be demonstrated provided the other factors in the organism's condition could be kept constant.

The reason the above phenomena have not previously been recognised sufficiently, is due to various facts. First of all it is naturally due to the want of a method with which the large numbers of necessary analyses could be carried out. The result of making a small number of analyses must be that at one time we hit upon one of the high peaks on the small waves, and at another we obtain a value for the top of the blood sugar rise which lies on the ascending or descending part of the curve. Then comes the question that the majority of the individuals investigated have probably been hospital patients whose carbohydrate metabolism, according to our experiences is frequently more easily influenced in their weak condition, and so these persons cannot always be expected to give normal results.

Prima facie, it is by no means certain that the acceleration power is the same when the carbohydrate metabolism is even only mildly affected. I have published some investigations (27) which showed an enormous rise of the blood sugar (to 0.25 %) in a healthy person after taking a small portion of sweet soup when there had been a small administration of carbohydrate some hours before. The individual was, as said, in good bodily health but in a very depressed mental condition when the experiment was made. After the cause and consequently the depression had been abolished she was investigated again and then showed a very ordinary blood sugar rise to 0.16—0.17 %. It is true that in this case it was a question of a secondary administration, while the present experiments were made upon fasting persons, so that the analogy is not complete. The case is cited only as an example of the ease with which the carbohydrate metabolism is influenced. One might also imagine that the

constitution of certain persons was such that their acceleration power was just as good as that of the normal persons investigated here, but did not develop its full capacity except in the presence of a higher blood sugar percentage. Lastly one might think that the acceleration power was depressed on account of, or without involving, a disposition to diabetes.

Whether these four categories, — (1) persons with temporary anomalies in their carbohydrate metabolism, (2) persons with a constitutionally high optimal accumulation percentage, (3) persons with depressed acceleration power without the diabetic diathesis, and (4) the same class of individuals with the diabetic diathesis, — really exist, further investigations must decide.

Depreciation of the power of acceleration may be imagined to take place, by the »barrier« being broken through by a smaller dose than in a normal person, or that it lies at a higher level, or that it is practically non-existent.

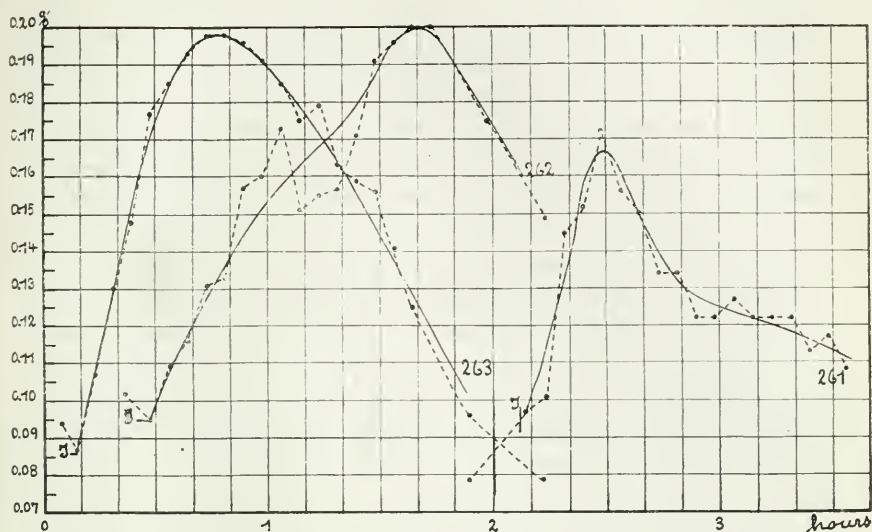
It was beyond the scope of this investigation to examine more closely the variations in the optimal accumulation concentration of the blood sugar. But investigations exist which go to show that it is not a mere figment of the imagination to think they occur. An instance will now be given.

The subject was a woman of 23 in whom glycosuria was discovered during lactation and who was sent to the clinical laboratory to be investigated for this. She had no subjective symptoms of diabetes.

**Table of Rises in a Woman, No. 20a during Lactation.**

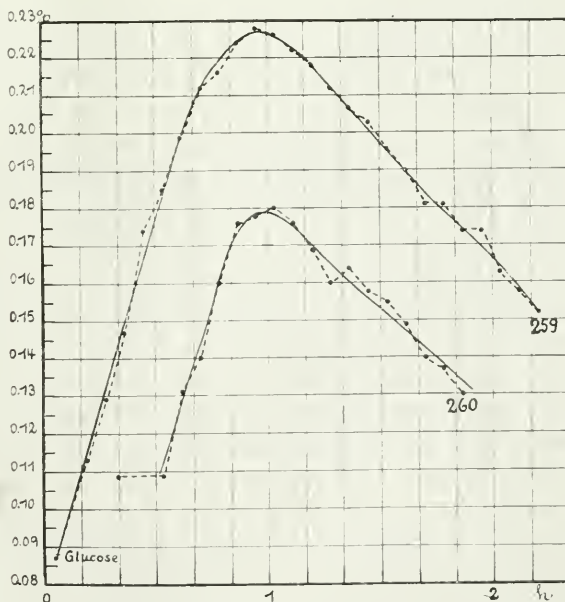
Date	Dose of Glu- cose Gm.	Total Rise	Rise per Gm.	Bot- tom of Rise	Top of Rise	Glycosuria before Admi- nistration	Glycosuria after Admi- nistration	Curve No.	Page
3. VI.	20	0,070	0,0035	0,097	0,167	0	trace	261	93
22. VI.	20	0,070	0,0035	0,109	0,179	0	0	260	"
1. VI.	30	0,111	0,0037	0,087	0,198	0	+	263	"
30. V.	50	0,105	0,0021	0,095	0,200	0	+	262	"
30. VI.	100	0,140	0,0014	0,088	0,228	0	+	259	"

## No. 20 a (Glycosuria\_during lactation).



Administration curve no. 261: 20 gram glucose in 160 c.c. coffee.

" " " 262: 50 " " " 160 " " (1/2)  
 " " " 263: 30 " " " 160 " " (1/2)



Administration curve no. 259: 100 gram glucose in 200 c.c. coffee.

" " " 260: 20 " " " 160 " " (1/2)

Looking first at the results of the two 20 gm. curves we find they tell us nothing new. The total-rises are the same in both of them and not higher than in the normal persons. But we find something hitherto unrecognised, after the 30 gm. dose. The total-rise is much higher than in the normal persons but the rise per gram taken is the same as after a dose of 20 gm. glucose. In other words the total-rise has increased in proportion to the dose. We do not therefore find any acceleration of removal. The top of the rise now reaches up to 0.20 %.

If we now examine the results after a dose of 50 gm. we see, at last, the looked-for phenomenon. The total-rise is the same as in the preceding experiment, and the rise per gram is inversely proportional to the size of the dose. A dose of 100 gm. is now tried. The removal-acceleration is again in evidence but not to such an extent as in the normal individuals. The bend in the total-curve is not so acute as in the latter (see p. 70). It will also be observed that the rise per gram administered has only decreased by a third when the dose has increased two-fold. A dose of 200 gm. ought to have been given, and then we should have had a complete scale of comparison with the normal persons. We might have seen her total-curve running parallel to the abscissa axis, as we did in them, or perhaps with larger doses the curve would rise still higher before running parallel, or possibly the latter would never occur.

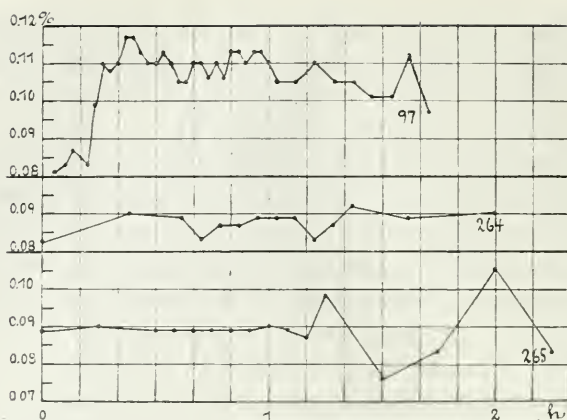
From the data to hand however it appears that this person was quite able to accelerate the removal of sugar, but not in so marked a degree as normal individuals, and only when a higher blood sugar concentration was present. The dependence on the size of the dose which we encountered in the beginning of the total-curve for the normal person, number 19, and which we surmised would also obtain in the beginning of other normal person's curves, is well marked in this case. Future research must decide whether a finding of this kind stamps the person as poorly constituted, as temporarily weak or as an early diabetic. From this point of view it would be instructive to have the patient examined later when her period of lactation was over. It is not unlikely that the carbohydrate metabolism may be affected however, during this period where her condition is in a certain way abnormal and that improvement in

this condition might take place when the lactation period was passed, just as it did in the person mentioned above, with glycosuria induced by taking sweet soup. The term sweet soup glycosuria was introduced by Holst (27).

If we consider that a certain number of glycosuria cases are to be attributed to a temporary, weak condition of the organism, as we undoubtedly should, it would be worth while taking cases of glycosuria which have no other symptoms, into hospital for diagnosis by determination of the total-curve before and after treatment. As there are no other symptoms than the glycosuria the treatment must probably consist in the regulation of the normal functions, and rest, possibly confinement to bed and a diet poor in carbohydrate. If the last investigation then shows that the individual has not returned to his normal condition, we are compelled to assume that it is not a case of a diseased person but one with an anomaly which may or may not signify the diabetic diathesis. But it is not enough to know the conditions in normal persons to properly appreciate the milder affections of carbohydrate metabolism. We must also know how the real facts about the rise in diabetics are, and we will therefore pass on, at this point to examine the results of systematic investigations in this disease.

Before doing this however, attention should be drawn to the possibility that there may be a connection between the optimal concentration and the position of the threshold for glycosuria. In support of this it may be mentioned that sometimes there is absolutely no glycosuria after administration in normal persons, and at other times merely a trace. As the total rises are fairly constant, the top has in each case lain near the threshold. In other words the top was close to both the optimal removal concentration and the threshold, and thus these must have been in close proximity to one another in the cases in question. It is in fact generally agreed that the threshold is at 0.15—0.18 % in normal persons. Lastly I have investigated a person in whom the threshold was between 0.12—0.14 % with a dose of glucose of 30 gm. without the blood sugar rising higher than 0.11 % (curve 97, p. 96), and a case of diabetes renalis after taking 20 gm. and 60 gm. white bread, respectively. In the first case the blood sugar remained for





Administration curve no. 97: 30 gram glucose in 160 c.c. coffe.

" " " 264: 30 " white bread and 160 c.c. coffee

" " " 265: 60 " " " 160 " " (1/2)

about 2 hours afterwards steadily at 0.09 %. In the second case it stopped at the same place for about one hour and then varied a little within the normal fasting limits. The threshold in the last individual lay at the upper limit of the normal fasting zone (see curves 264 and 265, above).

### Summary.

(1) A series of investigations have been given in a woman with lactation glycosuria, which show that a higher optimal blood sugar concentration may be found for the removal from the blood stream, of absorbed glucose, than is present in the normal persons examined.

(2) Besides showing an acceleration phenomenon that starts at first at a higher concentration than in normal persons they also show a diminished acceleration power within the limits of the investigations.

(3) In normal persons the optimal blood sugar concentration and the threshold for glycosuria lie close to one another. A relation perhaps exists between them.



## 2. The Rise After Administration in Diabetics.

While in the normal persons, systematically rising doses of glucose were to a certain extent given without adjusting the size of the dose to the individual's size and weight, it has been very necessary in diabetics to have regard to the actual individual being investigated. It is however not the patient's size and weight which has required attention but the larger or smaller decrease in his power of removing the absorbed sugar from the blood.

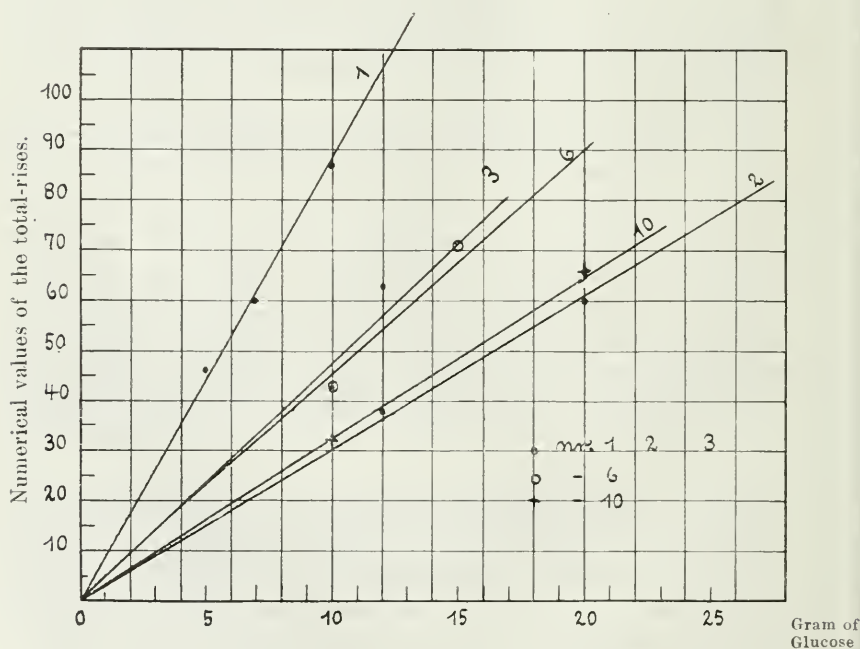
During the period I have been working at the present investigations only a few patients have been admitted to the hospital, whose fasting blood sugar was higher than 0.3 %. It was patients with coma who died shortly after admission. We had therefore to consider a blood sugar concentration of over 0.3 % as a rare and dangerous thing which ought to be avoided. The size of the dose to be administered was therefore always chosen with this in view. As will be seen, what one can give to different patients before the fixed boundary is reached is very variable.

The size of the first dose is fixed roughly according to the patient's condition, the result of the urine examination and the ordinary fasting test of the blood sugar. As far as I have been able to judge, an aggravation of the patient's condition after the doses of glucose is never seen. If there was any bread in the diet a suitable amount of this was omitted on the day of the experiment, usually equivalent to thrice the weight of the glucose. If doses were given with a specially large effect on the blood sugar care was taken that the latter had returned approximately to its starting point before the patient got anything to eat again.

At first it was considered probable that the rise would not be the same during the different states of health the patient usually passes through during his stay in hospital. The schematic course of an ordinary diabetes case is that the patient is admitted with glycosuria, then there is the stage of aglycosuria, and thirdly there is the stage of the hoped-for improvement when he is discharged from hospital after having been free from sugar for a longer or shorter time. It was decided

therefore to investigate the rise in all these three stages. It was hoped thereby also to obtain a little information about any influence the treatment might have. As regard for the patient however had always to take precedence over regard for the investigation, this programme could not always be kept to.

Before passing on to a systematic examination of the results obtained from these investigations we will, for comparison with the conditions in normal persons, look at some which were carried out in one of the stages which is presumably stationary in a diabetic, namely the glycosuric stage immediately after the patient's admission. This condition was assumed to be stationary partly on account of the glycosuria itself, partly because the treatment had not yet perceptibly influenced it, and partly because the patient in this first period was usually on a constant diet. the so-called observation diet.



Total curves from diabetics nos 1, 2, 3, 6 and 10 show the diabetic rise principle in the glucosuric period. The deviation of the points from the straight line is very small, that is to say the glucosuric period is a stationary one ( $\frac{2}{3}$ ).

The curves on p. 98 correspond to the total-curves in normal persons and show the results obtained from five diabetics who were all examined while they had glycosuria with two or three doses of different sizes. As in the normal cases the weight of the doses is marked along the abscissa axis, the numerical value of the total-rises along the ordinate axis. The total-rises were determined in this case as before, by drawing the smooth curve of the administration curve without regard to small variations. The interval between the samples in the administration-curves was usually 2—3 minutes, and in some curves 5 minutes. In the latter curves the interval between the first samples after the administration was always however only 2 minutes.

As will be seen we are here up against quite different conditions from those we found in normal persons. The total-curves in the latter exhibited a steep course at the beginning with a relatively large rise per gram administered, for a small dose. Very soon, that is to say even with a relatively small dose the curves however changed their course and then run practically horizontally, irrespective of how much the dose was increased. The curves did not rise any more. The place where the curves changed their direction did not seem to be fortuitous. It was, for all persons, at 0.15—0.18. If we now turn to the total-curves of diabetics we find that all these, without exception, run as a straight line although all the points on them, that is to say the respective total-rises, start from a blood sugar concentration which is at the place where the normal curve already holds its horizontal course, or still higher. The top of the total-rise has reached the upper limit of the region it seemed advisable to drive the blood sugar concentration up to. We have therefore a distinct relation here between the total-rise and the size of the dose. The total-rise is directly proportional to the amount of the glucose given, and the rise per gram administered is always the same in the same person. We do not observe, at any rate in the case of the four patients, the deviations of the points which we do in normal persons. All the points lie practically on the straight line; only in the case of diabetic, number 3, do they lie a little further from it than can be accounted for by the uncertainty of the method.

Several investigations into the rise have been made in diabetics with glycosuria, but as the dose was the same each time, they afford no information about the shape of the total-curve. But they all show that there is only a very slight variation in the total-rise or none at all, when glycosuria is present. The diabetic condition seems on an average, at all events when glycosuria is present, to be less affected by chance influences than the normal. If it is insulin that promotes the removal of sugar from the blood stream, then the total-curve shows indirectly that in diabetics the production of this hormone takes place at a uniform rate, so that for every equal increment in the dose of glucose there is an equal increment in the amount of the hormone produced.

We have now seen that there is a fundamental difference between the rise in the diabetics and normal persons, at least when the former are untreated and have glycosuria. We will now go on to the systematic investigations in diabetics throughout their stay in hospital. It will then become evident whether the same law applies to the rise during the whole of this period or whether the treatment induces a change in it. I will anticipate the course of events by disclosing, at this point, the fact that in none of the cases of rather severe diabetes examined was it demonstrated that the law of the rise was altered by treatment. But it may happen that the rise corresponding to a certain dose is less during treatment if the patient's condition is improved, and higher if the condition is aggravated. These transition periods do not however alter the dependence of the rise on the size of the dose, but the proportion between them becomes less exact as will be seen in some of the following total-curves, which are constructed by using the total-rises from the different periodes at a time. If for diagnostic reasons, we want the proportionality to come into prominence we must make the investigation in the so-called stationary condition of the organism. We shall later return to the question of what conditions are to be regarded as not stationary.

Besides elucidating the law of the rise, it was intended to study any alterations in it that might occur after the administration of glucose, from time to time during the stay in hospital. To appreciate this it was essential to introduce a new factor, namely, the time relations. If the curves were drawn

only with regard to the different doses and total-rises as was previously done, the different time relations would be mixed up and the results impossible to appraise, and perhaps entirely misleading. Instead of this the results will be judged from any variations that may occur in the rise per gram administered, which we have found to be practically a constant value when glycosuria is present. But if we will confine ourselves to determining the curve in diabetics which correspond to the total-curve of normal persons, for a short period, then the construction of the curves must be carried out on the same principle as in normal persons.

The diabetic's non-stationary condition had to be avoided, as stated, in the diagnostic determination of the total-curve. But this naturally does not hold if it is a progressive change in the condition that has to be demonstrated, which can be done by determining a single administration-curve on a constant diet.

In order to show the kind of case and the condition at the time the experiment was made, a short clinical history is given for each patient and a table for the daily experimental results at the clinic, as well as the number of calories administered. As regards the last it must be remembered that the experiments were made in the mornings while the patients were still fasting, therefore any change of diet on the day of the experiment could not at any rate affect the same day's investigation. A greater uniformity in the diet during the experiment would have been desirable, but here again regard for the experiment had to give way to care for the patient.

We will now proceed to examine the results obtained from the different individuals.

#### Diabetic No. 1, K.M.H.

Unmarried housemaid of 26. Height 145 cm., weight 44 kg.. Admitted 23. VIII. 21. Discharged 25. X. 21. No diabetes in family. Four years before admission, was operated on for right retroperitoneal perirenal congest. abscess. Had to give up her work six months before admission on account of polyphagia, polydipsia, polyuria, and weakness. Her teeth fell out and she had a number of boils. From 23. III. — I. V., treated at the infirmary for diabetes mellitus. Was in bed in this hospital from the time of admission to 11. IX.. No lassitude, hunger, thirst, glycosuria or acidosis when discharged.



Table of Calories and Condition of Diabetic No. 1.

Date	Calories					24 hours Urine				Fast. Blood Sugar	Glucose in Gram
	Carbo-hydrate	Protein	Fat.	Alcohol	Total	Fermentation	Diacet acid	Acetone	Diuresis		
Aug.						%					
24	146	362	526		1034	3,6	÷	÷	2,2	0,287	
25	"	"	"		"	2,2	+	+	2,0	0,240	
26	"	"	"		"	1,1	+	+	2,8	0,231	10
27	"	"	"		"	0,6	÷	+	2,9	0,229	
28	"	"	"		"	0,5	÷	+	2,0		
29	"	"	"		"	0,2	÷	+	2,4	0,230	5
30	"	"	"		"	0,2	÷	+	2,2	0,252	7
31	Fasting day					0,4	÷	÷	2,4	0,221	
Sept.											
1			do.			0	+	+	2,0	0,136	
2	160	100	"		260	0	÷	+	2,8	0,096	5
3	180	100	485		765	0	÷	+	2,0		
4	"	"	"		"	0	÷	+	2,0		
5	"	166	685		1031	0	+	+	2,6	0,101	12
6	"	"	"		"	0	+	+	3,0	0,097	
7	"	"	"		"	0	+	+	2,3	0,105	16
8	210	172	"		1667	0	÷	÷	2,4	0,124	18
9	261	182	"		1128	0	÷	÷	2	0,108	
10	281	210	"		1176	0	÷	÷	3	0,115	
11	322	223	"		1230	0	÷	÷	3		
12	322	225	895		1442	0	÷	÷	2	0,129	
13	"	"	"		"	0	÷	÷	2	0,132	
14	"	"	"		"	0	÷	÷	1	0,128	
15	336	"	"		1446	0	÷	÷	2	0,141	
16	"	"	"		"	0	÷	÷	2	0,137	
17	"	"	"		"	0	÷	÷	2	0,128	
18	"	"	"		"	0	÷	÷	2		
19	"	258	913		1507	0	÷	÷	2	0,133	
20	"	"	"		"	0	÷	÷	2	0,143	
21	"	"	"		"	0	÷	÷	3	0,141	
22	"	"	"		"	0	÷	÷	3	0,135	
23	"	"	"		"	0	÷	÷	2	0,124	
24	"	"	"		"	0	÷	÷	2	0,154	
25	"	"	"		"	0	÷	÷	2		
26	336	260	1123		1789	0	÷	÷	2	0,144	
27	"	"	"		"	0	÷	÷	2	0,139	
28	"	"	"		"	0	÷	÷	2	0,140	



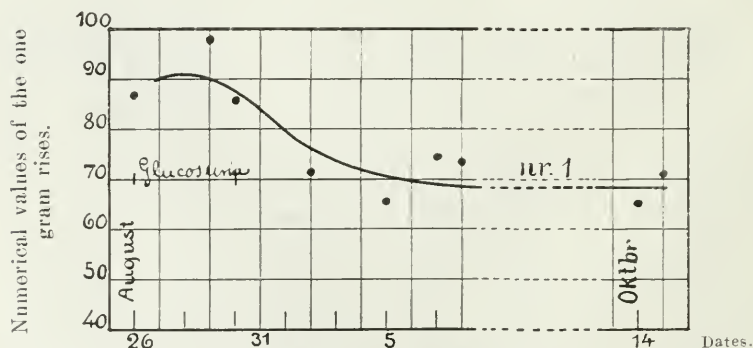
Continuation of Table of Calories and Condition of Diabetic No. 1.

Date	Calories					24 hours Urine				Fast. Blood Sugar	Glucose in Gram
	Carbohy- drate	Pro- tein	Fat.	Alco- hol	Total	Fer- men- tation	Dia- cet- acid	Ace- tone	Diur- esis		
Sept.						0/0					
29	336	260	1323		1919	0	÷	÷	3	0,128	
30	"	"	"		"	0	÷	÷	2	0,131	
Okt.											
1	"	"	"		"	spor	÷	÷	2	0,148	
2	"	"	"		"	0	÷	÷	2		
3	"	"	"		"	0	÷	÷	2	0,136	
4	"	"	"		"	spor	÷	÷	3	0,157	
5	"	"	"		"	0	÷	÷	2	0,158	
6	"	"	"		"	0	÷	÷	2	0,163	
7	336	"	923		1519	0,3	÷	÷	3	0,196	
8	"	"	"		"	0	÷	÷	1		
9	275	248	"		1446	0,3	÷	÷	2		
10	"	"	"		"	0	÷	÷	3	0,175	
11	"	"	"		"	0	÷	÷	2	0,185	
12	255	244	"		1422	0,3	÷	÷	2	0,198	
13	"	"	"		"	0	÷	÷	4	0,178	
14	245	"	"		1412	0	÷	÷	2	0,169	8
15	"	"	"		"	spor	÷	÷	2	0,196	12

Table of the Rises Referring to Diabetic No. 1.

Date	Dose of Glu- cose Gm.	Total Rise	Rise per Gm.	Bot- tom of Rise	Top of Rise	Glycosuria before Admi- nistration	Glycosuria after Admi- nistration	Curve No.	Page
26 Aug.	10	0,087	0,0087	0,225	0,312	+	+	3	107
29 —	5	0,046	0,0098	0,227	0,273	+	+	4	"
30 —	7	0,060	0,0086	0,239	0,299	+	+	5	"
2 Sept.	5	0,035	0,0072	0,091	0,127	0	0	6	"
5 —	12	0,079	0,0066	0,098	0,177	0	0	7	"
7 —	16	0,120	0,0075	0,105	0,225	0	0	8	"
8 —	18	0,134	0,0074	0,124	0,258	0	+	9	"
14 Okt.	8	0,054	0,0066	0,169	0,222	0	0	10	108
15 —	12	0,086	0,0072	0,191	0,277	0	+	11	"

If we look at the figures in the table of the rise we find the height of the total-rises never has the same constancy which was present in the normal persons. There is a small rise with small doses and a large rise with large doses. But if we look at the rises per gram administered we find only a slight variation here. As stated, we ought not to consider the glycosuric and aglycosuric conditions to be identical as regards the rise. At first sight a fall in the rise per gram administered has taken place, after the glycosuria has disappeared. The rise per gram administered is variable in the different diabetics probably dependent upon the severity of the disease. This is expressed in the total-curve by its having a steeper course in those individuals who showed the large rise. Furthermore the rise per gram administered as we see it here, varies in the same person at different times. This variation of the rise will be shown graphically by drawing a curve for each individual, so that the ordinates represent the numerical values for the rise per gram administered, while the dates are represented by the abscissae. The smooth curve is also drawn. Every point in it, like every point in the total-curve, will correspond to a complete administration curve, the point in this case only expressing the greatest rise in the curve per gram administered, while the points in the total-curve represented the highest rise of the administration-curve for the whole of the dose, the rise which is called the total-rise. We will call this new kind of curve the one-gram curve. The one for this patient is below. The mean



One-gram-curve from diabetic no. 1. K.M.H. Shows a fall after glycosuria has disappeared and after this a straight-forward course. (<sup>2</sup> s).

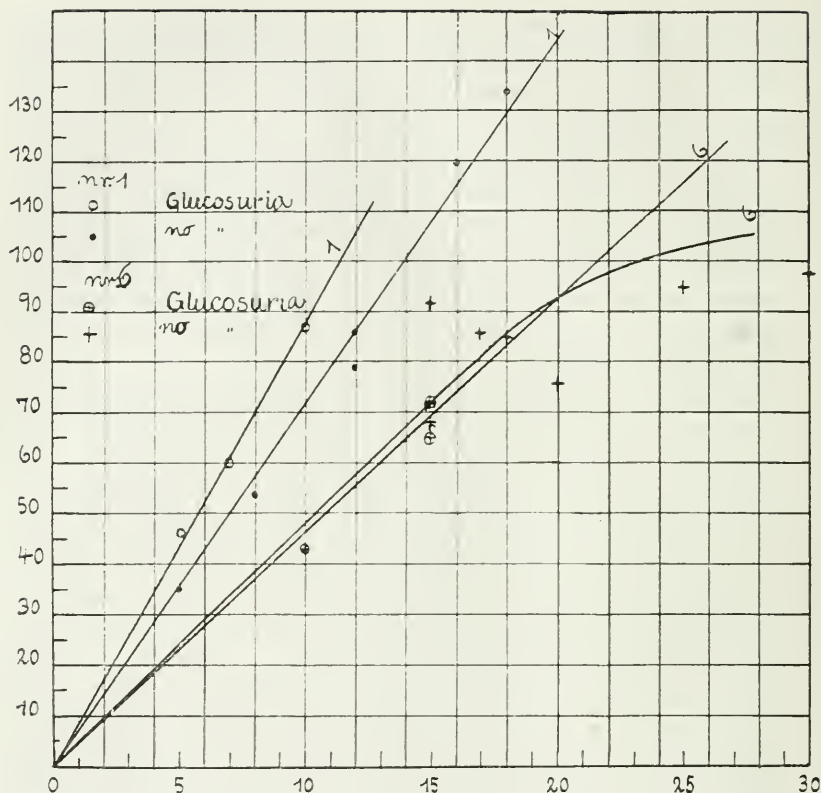
for the one-gram-rises is 0.0090 for the glycosuric condition, and 0.0071 for the aglycosuric. The figures vary only within  $\pm 7\%$  of the mean for the latter condition, and  $\pm 9\%$  of the mean for the former.

We must recognise a fall in the one-gram curve the moment the urine becomes sugar-free in this individual, but in spite of large variations in the fasting blood sugar and a long continued diet poor in calories, it does not change further. Acidosis or non-acidosis does not seem to have any influence. On discharge she felt well in herself, had no glycosuria, and a fasting blood sugar of about 0.15.

As stated we find a fall in this patient's one-gram rise after she has become free from sugar. If we might venture to apply this to other carbohydrates and retain the old idea glycosuria or no glycosuria after a measured meal as an indication of the tolerance, the phenomenon found will signify that her tolerance, gauged in this way, is improved the moment she becomes free from sugar, while all the other treatment has had no influence. Keeping the same definition of tolerance, the latter is also improved, on the basis of the law of the rise found in diabetics, the lower we can reduce the fasting blood sugar. But a discussion of this does not belong here. Other things being equal there is a rise in tolerance when the one-gram rise falls. This tolerance improvement is seen here by comparing the two curves on p. 106, which are the patient's total-curves with and without glycosuria. The course of the latter is a little lower than that of the former which means that a definite dose does not increase the blood sugar so much in the latter condition.

Let us once more compare the results found here with those found in normal persons. We find a direct proportion between the size of the dose administered and the height of the blood sugar rise measured in this case also by means of a smooth curve determined by numerous analyses and in drawing which all small variations have been disregarded as if they did not exist.

The height of the rise for the same dose alters a little in the different periods but the rule is the same. The starting point varies from completely normal blood sugar to more than double

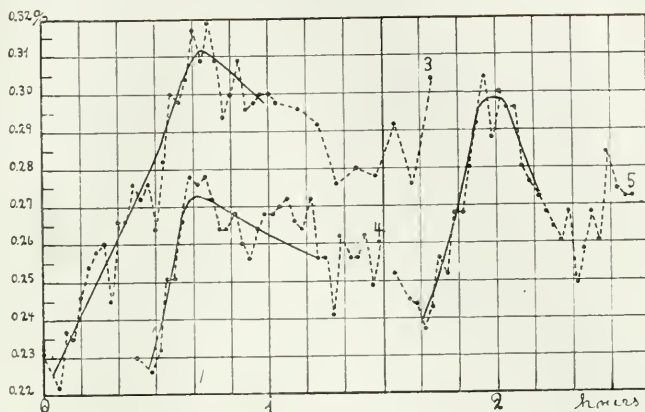


Total-curves from diabetic no. 1, K.M.H. Show the diabetic rise principle both in the glucosuric and aglucosuric period.

Total-curves from diabetic no. 6, H.M. Show the diabetic rise principle in the glucosuric period. The slight bend in the curve from the aglucosuric period and the great deviation of the points only show that the total rises are not produced in the same stationary period.

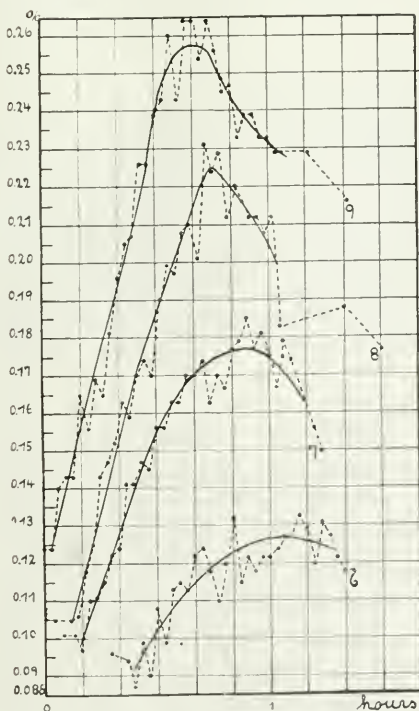
its height without the phenomenon being changed. We see absolutely no tendency to removal-acceleration. This power, so marked in normal persons, seems to have been completely lost. This agrees well with the assumption that it is the removal in the peripheral tissues which constitutes the barrier in the normal persons, when we remember Hagedorn's discovery that there is often no difference between the arterial blood sugar and the vein blood sugar in diabetics.

## Diabetic no. 1.



Administration curve no. 3: 10 gm. glucose in 160 c.c. coffee.

" " " 4: 5 " " " " " " (1/2)  
 " " " 5: 7 " " " " " "



Administration curve no. 6:  
 5 gm glucose in 160 c.c. coffee.

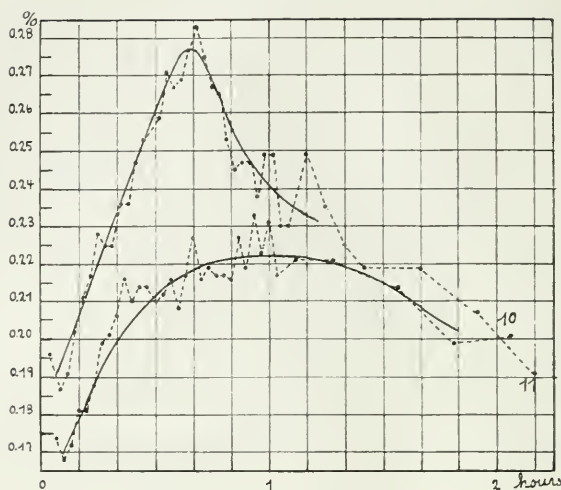
Administration curve no. 7:  
 12 gm. glucose in 160 c.c. coffee.

Administration curve no. 8:  
 16 gm. glucose in 160 c.c. coffee.

Administration curve no. 9:  
 18 gm. glucose in 160 c.c. coffee.

(1/2)

## Diabetic no. 1.



Administration curve no. 10: 8 gram glucose in 160 c.c. coffee.

" " " 11: 12 " " " " " (1/2)

## Diabetic No. 2, B.B.

A married farmer of 53. Height 174 cm.. Weight 68 kg.. Admitted 2. IX. 21. Discharged 28. IX. 21. No diabetes in the family. 6 healthy children; 2 died as infants. Weakness and polydipsia 5 years ago. Glycosuria present. Was in the Rigshospital. Aug.—Sept. 1919, and again from 9. VIII. — 23. VIII. 1920. Was only free from sugar for a month after discharge, in spite of a weekly day of fasting. Could attend to his occupation himself but could not do laborious work. Has had no subjective symptoms since his last time in hospital. Was in bed from the time of admission to 4. IX..

We see (p. 110, 111 and 112) that this patient accurately resembles the preceding one as regards the principle of the rise for the same period. The total-rises increase in proportion to the size of the dose in the glycosuric condition. The first test, after he had become free from sugar, agrees as regards the total-rise, fairly well with the previous ones. At this time he was only on a diet containing 500 calories. The remaining 4 tests which were made in the next 14 days show rises per gram varying within  $\pm 15\%$  of the mean, while the calory value rises from 900 to 1700. If we now inspect the two total-curves from the glycosuric



and aglycosuric periods p. 111, we observe that the first is an absolutely straight line although the highest rise reaches 0.29 %. In the other however there is a tendency to curvature. At first this is a pleasant surprise and one thinks at once that the organism has recovered some of its acceleration power after the glycosuric condition has disappeared, although it cannot be compared with that of the normal persons, as it only begins at a blood sugar concentration of about 0.25 %. But doubt is soon cast on the correctness of this view. If we search the table of rises we find that the point on the total-curve from

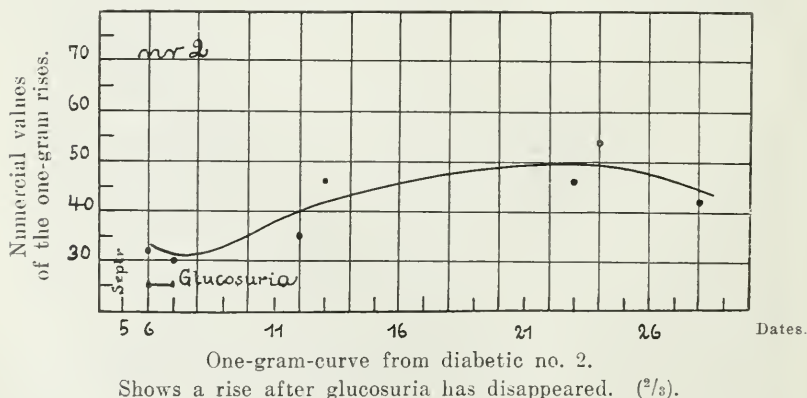
Table of Calories and Condition of Diabetic No. 2.

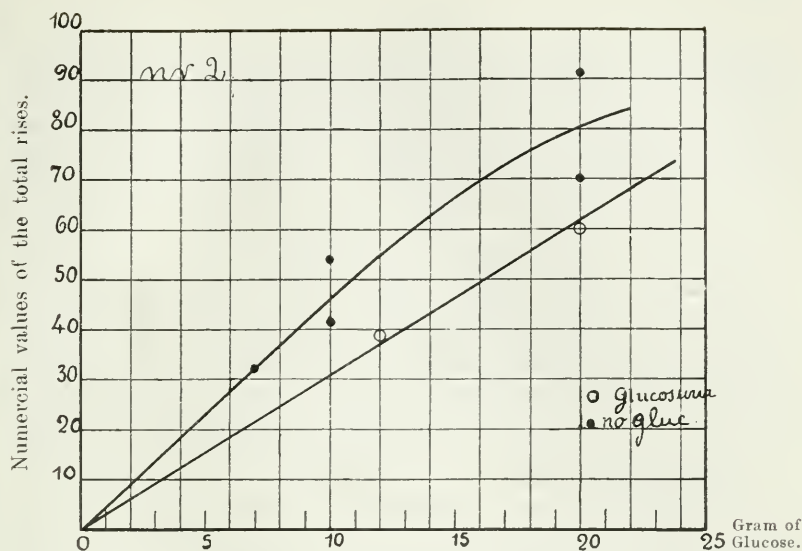
Date	Calories					24 hours Urine				Fast. Blood Sugar	Glucose in Gram
	Carbohy- drate	Pro- tein	Fat.	Alco- hol	Total	Fer- men- tation	Dia- cet acid	Ace- tone	Diur- esis		
Sept.						0/0					
3	285	355	520		1160		÷	+	1,8	0,256	
4	"	"	"		"	4	÷	+	2,2		
5	"	"	"		"	5,6	+	+	1,1	0,220	
6	"	"	"		"	5,0	+	+	1,4	0,207	12
7	"	"	"		"	4,9	+	+	1,3	0,237	20
8	Fasting day			140	140	5,3	÷	÷	1,7	0,226	
9	do.			"	"	0,6	÷	÷	2,2	0,194	
10	201	116		"	451	0	÷	÷	1,9	0,156	
11	261	116		"	517	spor	÷	÷	1,7		
12	"	116	400	"	917	0	÷	+	1,9	0,188	20
13	199	100	610	"	1049	0	÷	÷	1,3	0,172	7
14	"	"	"	"	"	0	÷	÷	1,3		
15	"	126	854	"	1319	0	÷	÷	2,4	0,138	
16	"	"	"	"	"	0	÷	+	2,3	0,131	
17	"	192	863	"	1394	0	÷	+	2,5	0,144	
18	"	"	"	"	"	0	÷	+	2,3		
19	"	285	869	"	1433	0	÷	+	1,9	0,140	
20	"	258	873	"	1470	0	÷	+	2,9	0,152	
21	"	"	1085	"	1680	0	÷	÷	2,1	0,140	
22	"	284	1127	"	1750	0	÷	÷	2,1	0,160	
23	182	228	462	"	962	0	÷	÷	1,7	0,181	20
24	"	"	"	"	"	0	÷	÷	2,8		10
25	199	284	1127	"	1750	0	÷	÷	2,6		
26	"	"	"	"	"	0	÷	÷	1,5	0,177	
27	"	"	"	"	"	0	÷	÷	17'	0,172	10

Table of the Rises Referring to Diabetic No. 2.

Date	Dose of Glucose Gm.	Total Rise	Rise per Gm.	Bottom of Rise	Top of Rise	Glycosuria before Administration	Glycosuria after Administration	Curve No.	Page
6 Sept.	12	0,038	0,0032	0,212	0,250	+	+	12	111
7 —	20	0,060	0,0030	0,230	0,290	+	+	13	..
12 —	20	0,070	0,0035	0,184	0,254	0	+	14	112
13 —	7	0,032	0,0046	0,177	0,209	0	0	15	..
23 —	20	0,091	0,0046	0,174	0,265	0	+	16	..
24 —	10	0,054	0,0054	0,194	0,248	0	+	248	..
27 —	10	0,042	0,0042	0,193	0,233	0	+	17	..

the aglycosuric period which determines the curvature, comes from the total-rise of the first curve which was taken shortly after the fasting period. If we next look at the one-gram curve below, we notice that it rises after the glycosuria has disappeared, so that the last 4 points lie at a higher level than the first, which corresponds to the total-rise in the total-curve referred to. Now it is clear that if the one-gram rise has fallen in a certain period of a diabetic's treatment and has risen in another, this will on drawing the total-curve for these periods, perhaps cause the curve to bend without the straight line-rise rule for the single period being altered in the least. Only the administration of larger doses would have settled this question. In

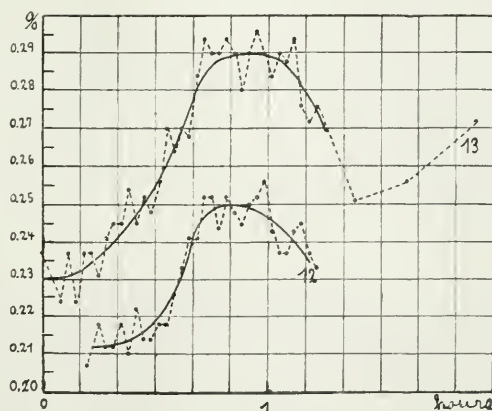




Total curves from diabetic no. 2, B.B. Show the diabetic rise principle in the glucosuric period. The slight inclination in the upper curve is due to its not referring to one stationary period. ( $\frac{2}{3}$ ).

diabetic no. 1, whose blood sugar, even after administrations in the aglycosuric stage, was driven right up to the topmost boundary of the region it was proposed to examine in these investiga-

#### Diabetic no. 2.



Administration curve no. 12: 12 gram glucose in 160 c.c. coffee.

" " " 13: 20 " " " " ( $\frac{1}{2}$ )



influencing our judgment of the patient's condition on discharge as compared with what it was on admission, no improvement in the tolerance of the kind mentioned in no. 1 took place. The rise per gram with sugar administration was higher than on admission when he left the clinic.

### Diabetic No. 3, C.J.

Country labourer of 36. Height 170 cm.. Weight 53 kg.. Admitted 5. IX. 21. Discharged 23. X. 21. No diabetes in the family. 4 years ago, polydipsia, polyphagia and frequent micturition. Glycosuria present, has since felt a certain amount of weakness. Sight rather bad on admission. Subjective symptoms have disappeared with the exception of the weakness.

Table of Calories and Condition of Diabetics No. 3.

Date	Calories					24 hours Urine				Fast. Blood Sugar	Glucose in Gram
	Carbo-hydrate	Protein	Fat.	Alcohol	Total	Fermentation	Diacet acid	Acetone	Diuresis		
Sept.						%					
6	285	335	515		1135	6,7	+	+	1,4	0,264	
7	"	"	"		"		+	+	1,5	0,249	
8	"	"	"		"	6,6	+	+	2,2	0,282	10
9	"	"	"		"	6,1	+	+	2,4	0,257	
10	"	"	"		"	6,1	+	+	1,2	0,229	12

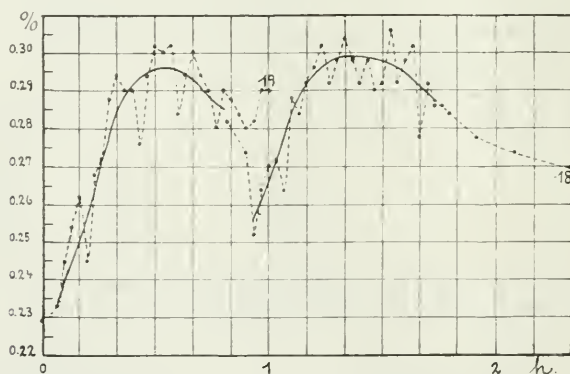
Table of the Rises Referring to Diabetic No. 3.

Date	Dose of Glucose Gm.	Total Rise	Rise per Gm.	Bottom of Rise	Top of Rise	Glycosuria before Administration	Glycosuria after Administration	Curve No.	Page
8 Sept.	10	0,043	0,0043	0,256	0,299	+	+	18	114
10 —	12	0,063	0,0063	0,233	0,296	+	+	19	"

This diabetic was only investigated in the glycosuric stage. We did not see in him, again, any acceleration although the total-rises reach 0.3 % (see curve p. 98). We rather see a

somewhat greater rise after the largest dose than the proportion requires. The fundamental difference we have found between diabetics and normal persons is therefore also present here. The rather large difference between the total-rises may perhaps be attributed to chance circumstances. We see for example a quick movement in this patient's blood sugar just after the dose which may lead to the starting point of the rise being less definitely determined. As will be seen, notice has only been taken of the first analysis but one, when this and the first are in alignment with one another on the administration-curve, or when the first blood sample was taken a relatively long time before the administration. This is based upon the fasting variations found and also upon the fact that the interval between the dose and the second sample was as a rule shorter than that between the dose and the first sample.

#### Diabetic no. 3.



Administration curve no. 18: 10 gram glucose in 160 c.c. coffee.

.. .. 19: 12 .. .. 160 .. .. ( $\frac{1}{2}$ )

#### Diabetic No. 4, K.W.

An unmarried woman of 21. Height about 160 cm.. Weight 57 kg.. Admitted 5. XII. 21. Discharged 21. XII. 21. The father has had glycosuria for 6 years but only partly diets himself. A few months before admission the patient began to suffer from polyuria and the hair falling out, then she got a small ulcer on the mouth which would not heal. Glycosuria was diagnosed 5 weeks



before admission. Since then the patient has been on a diet without sugar and bread, but with no limitation with the number of calories. On admission, felt quite well with no subjective diabetic symptoms. Glycosuria still present.

Table of Calories and Condition of Diabetic No. 4.

Date	Calories					24 hours Urine				Fast. Blood Sugar	Glucose in Gram
	Carbohy- drate	Pro- tein	Fat.	Alco- hol	Total	Fer- men- tation	Dia- cet acid	Ace- tone	Diur- esis		
Dec.						0 0					
6	180	254	906	140	1480	0,9	0	+	0,8	0,184	
7	"	"	"	"	"	0,3	0	+	1	0,142	
8	"	"	"	"	"	0	0	0	0,9		10
9	"	"	"	"	"	0	0	0	1	0,147	
10	"	"	"	"	"	0	0	0	0,7	0,138	5
11	"	"	"	"	"	0	0	0	1		
12	"	"	"	"	"	0	0	0	0,9	0,122	7

Table of the Rises Referring to Diabetic No. 4.

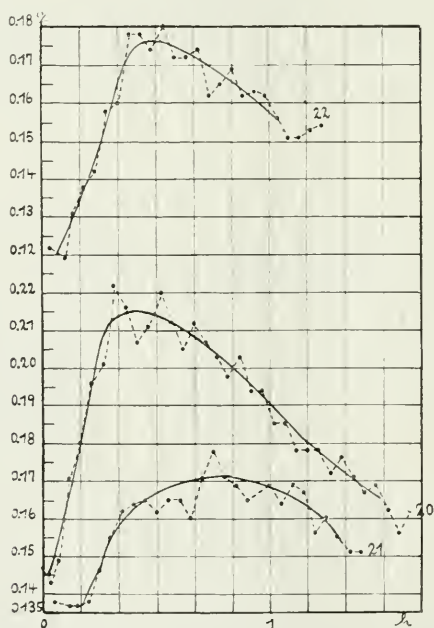
Date	Dose of Glu- cose Gm.	Total Rise	Rise per Gm.	Bot- tom of Rise	Top of Rise	Glycosuria before Admi- nistration	Glycosuria after Admi- nistration	Curve No.	Page
8 Dec.	10	0,070	0,0070	0,145	0,215	0	+	20	116
10 —	5	0,034	0,0068	0,137	0,171	0	0	21	"
12 —	7	0,056	0,0080	0,121	0,177	0	0	22	"

In this patient also, only a single series of experiments was undertaken. But whereas diabetic no. 3 was investigated while he had glycosuria, no. 4 was investigated just after she became free from sugar. This happened very soon after admission without any day of fasting. She got rid of her sugar on a diet containing 1480 calories, 180 of which were in the form of bread.

Her total-curve shows no acceleration although the top of the total rise once reaches 0.21. The total-rise are dependent

as usual on the size of the dose, being directly proportional to it. Her blood sugar rise after the dose is thus of the diabetic type as far as the experiment goes. It was also shown that her acceleration power, if such was present, must function at a higher blood sugar concentration than in normal persons. But the question of the existence of the acceleration power cannot be said to have been decided. To this end larger amounts of sugar ought to have been given, which unfortunately was omitted here as in several other patients, as it lasted too long before I became aware of the full scope of these problems.

#### Diabetic no. 4.



Administration curve no. 20: 10 gram glucose in 160 c.c. coffee.

"	"	"	21: 5	"	"	"	160	"	"
"	"	"	22: 7	"	"	"	160	"	" (1/2)

#### Diabetic No. 5, J.L.H.

A blacksmith of 55, married. Height 172 cm. Weight 61 kg.. Admitted 25. I. 22. Discharged 15. III. 22. A sister died at the age of 35 of diabetes mellitus. Appendicitis 25 years ago, treated without operation. His diabetes was discovered 13 years ago. He

then had polyphagia, polydipsia and polyuria. He was treated at the time and 6 years later by a specialist. At other times he has only partially restricted his diet at home. The reason for admission to hospital was rather marked emaciation and weakness, of late. Objectively, there was nothing abnormal except the glycosuria.

**Table of Calories and Condition of Diabetic No. 5.**

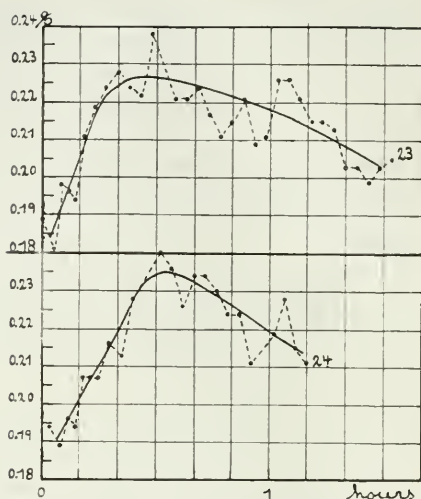
Date	Calories					24 hours Urine				Fast. Blood Sugar	Glucose in Gram
	Carbohy- drate	Pro- tein	Fat.	Alco- hol	Total	Fer- men- tation	Dia- cet acid	Acce- tone	Diur- esis		
Jan.						%					
26	365	385	515	140	1405	5,4	0	0	2	0,190	
27	268	353	..	..	1276	5,9	0	0	1,8	0,189	10
28	..	..	..	..	..	5,5	0	0	1,4	0,194	10

**Table of the Rises Referring to Diabetic No. 5.**

Date	Dose of Glu- cose Gm.	Total Rise	Rise per Gm.	Bot- tom of Rise	Top of Rise	Glycosuria before Admi- nistration	Glycosuria after Admi- nistration	Curve No.	Page
27 Jan.	10	0,043	0,0043	0,184	0,227	+	+	23	118
28 —	10	0,044	0,0044	0,191	0,235	+	+	24	..

Again a patient who was only investigated while he had glycosuria. If we had not known from other reasons that he was a diabetic, the nature of his rise would not have disclosed the fact. All the total-rises in the majority of normal persons vary within rather narrow limits and frequently completely coincide. The one-gram rise is also no greater than was found in normal persons (compare the normal person no. 20 after a dose of 20 gm.). But nor do the findings in the diabetic no. 5 differ from those found in other diabetics. As the total-rise is proportional to the dose, it must be the same for two equal doses. This is therefore only a warning that we may find the same results with the function test in a diabetic and in a normal individual, which is a priori what we should expect.

## Diabetic no. 5.



Administration curve no. 23: 10 gram glucose in 160 c.c. coffee.

" " " 24: 10 " " " 160 " " (1/2)

## Diabetic No. 6, H.M.

An unmarried farmer of 22. Height 171 cm.. Weight 61 kg.. No diabetes in the family. Previously healthy. Had lassitude, thirst, polyuria, and polyphagia, 10—14 days before admission. Glycosuria was demonstrated and the patient was put on a carbohydrate-free diet. The subjective condition somewhat improved before admission.

This patient was followed during the whole of his stay in hospital with series of investigations about the rise. The total-curves in the glycosuric and aglycosuric stages are compared on p. 106. The first is a straight line, although the blood sugar in one is driven up to 0.28. The second shows a slight bend corresponding to the large doses. This curve shows however, what was suggested in the investigation of diabetic no. 2, that this phenomenon does not mean that the power of acceleration is in a state of activity. The 3 points which give rise to the bend in the total-curve come from a period in which the one-gram rise had fallen, but as it is the same in all the three experiments there can be no question of removal-acceleration, because when it occurs the one-gram rise decreases with an

Table of Calories and Condition of Diabetic No. 6.

Date	Calories					24 hours Urine				Fast. Blood Sugar	Glucose in Gram
	Carbohy- drate	Pro- tein	Fat.	Alco- hol	Total	Fer- men- tation	Dia- cet- acid	Ace- tone	Diur- esis		
Nov.						0/0					
2	349	250	918		1517	4	+	+	1.4	0.174	
3	144	201	"		1253	4.1	+	+	2.6		
4	246	221	"		1385	6.0	+	+		0.185	10
5	196	211	"		1325	4.5	+	+	1.2	0.172	
6	"	"	"		"	3.0	+	+	1		
7	"	"	"		"	2.0	+	+	2	0.180	15
8	Fasting day			140	140	0.6	+	+	2	0.224	15
9	do.			"	"	0.8	0	+	3.3	0.156	
10	do.			"	"	0	0	trace	1.9	0.107	
11	160	100	800	"	1200	0	trace	+		0.092	
12	"	"	1220	"	1620	0	0	+	1.9	0.093	
13	211	110	"	"	1681	0	0		2.9		
14	"	"	"	"	1681	0	0	0	2.6	0.081	15
15	"	"	"	"	"	0	0	0	2.4		
16	311	120	"	"	1791	0	0	0	1.8	0.115	
17	"	"	"	"	"	0	0	0	1.4	0.156	17
18	300	128	"	"	1788	0	0	0	1.6	0.106	
19	"	154	1264	"	1858	0	0	0	3	0.115	
20	"	215	1233	"	1928	0	0	0	2.5		
21	"	"	"	"	"	0	0	0	1.9	0.126	
22	"	286	1282	"	2008	0	0	0	2.3	0.115	
23	"	"	"	"	"	0	0	0	2.4	0.119	
24	"	"	"	"	"	0	0	0	1.5	0.107	
25	"	"	"	"	"	0	0	0	2.2	0.105	
26	"	"	"	"	"	0	0	0	2.2	0.115	
27	"	"	"	"	"	0.4 (W)	0	0	2.2		
28	"	"	"	"	"	0	0	0	2.4		
29	"	"	"	"	"	0	0	0	2	0.114	15
30	"	"	"	"	"	0	0	0	1.7	0.103	18
Dec.											
1	"	"	"	"	"	0	0	0	2.2	0.113	20
2	"	"	"	"	"	0	0	0	1.9	0.102	
3	"	"	"	"	"	0	0	0	1.7	0.105	
4	"	"	"	"	"	0	0	0	1.6		
5	"	"	"	"	"	0	0	0	2.3		25
6	"	"	1492	"	2218	0	0	0	1.8	0.093	30

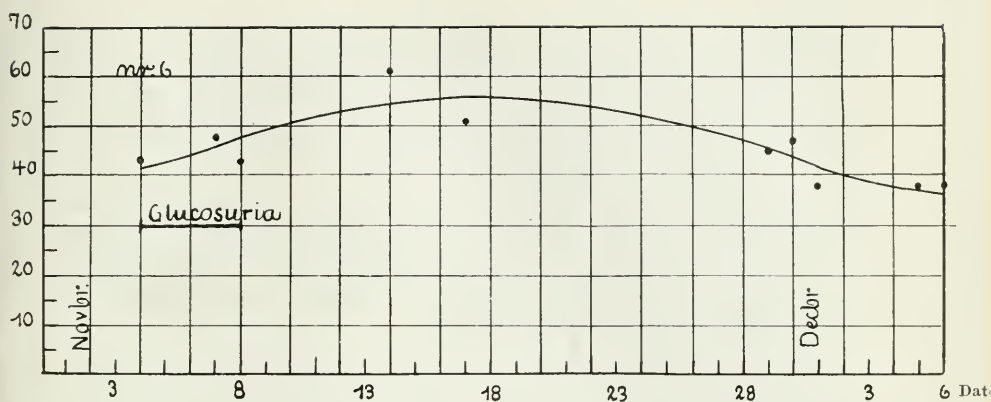
Table of the Rises Referring to Diabetic No. 6.

Date	Dose of Glu- cose Gm.	Total Rise	Rise per Gm.	Bot- tom of Rise	Top of Rise	Glycosuria before Admi- nistration	Glycosuria after Admi- nistration	Curve No.	Page
Nov.									
4	10	0,043	0,0043	0,187	0,230	+	+	249	124
7	15	0,072	0,0048	0,171	0,243	+	+	25	123
8	15	0,065	0,0043	0,216	0,281	+	+	26	"
14	15	0,092	0,0061	0,090	0,182	0	0	27	"
17	17	0,086	0,0051	0,151	0,237	0	+	28	"
29	15	0,067	0,0045	0,115	0,182	0	0	29	124
30	18	0,085	0,0047	0,108	0,193	0	0	30	"
Dec.									
1	20	0,076	0,0038	0,112	0,188	0	0	31	"
5	25	0,095	0,0038	0,102	0,197	0	0	32	"
6	30	0,108	0,0038	0,092	0,200	0	trace	33	"

increasing dose. It is now clear therefore that we cannot be satisfied by a division of the diabetic's condition into two periods, the glycosuric and the aglycosuric. If we call the patient's condition, in a period with the same one-gram rise, a stationary one, every sufficiently great change in diet will probably mean the transition to a new stationary condition, which therefore has another but also constant one-gram rise. In diabetic no. 2, after the glycosuria has disappeared, we have probably in the first rise obtained the result from another kind of period than that in which the following rises were determined. Inspection of his calory table also shows that he received considerably more calories during the last determinations. As we shall see in the case of diabetic no. 6 and later in no. 9 and others, there is something which indicates that we cannot expect the effect of a definite diet on the one-gram rises to become established very quickly, a fact which prompts us not to change the diet too frequently.

If we look at the one-gram curve for diabetic no. 6, p. 121, we observe that it rises after the glycosuria has disappeared. We saw the same thing in diabetic no. 2 and the opposite in diabetic no. 1. We will however defer an enquiry into this





One-gram-curve from diabetic no. 6, H.M. Shows a rise after glucosuria has disappeared and a fall during the aglucosuric period with normal fasting blood sugar

until later and for the present, keep to the rise during aglycosuria. In diabetic no. 6 the one-gram curve falls continuously during the whole of his time in hospital after the glycosuria has gone. In the two first experiments the rise per gram is rather high, so that one was tempted, by the rule which as will be shown later, was superfluous, to limit his diet which then contained about 1700 calories. This however was not done, on the contrary it was increased by about 300 calories, 100 of which were represented by carbohydrates, in the course of 5 days. He was then kept strictly on this diet for the following week, and the next 5 investigations show that the one-gram curve has fallen. It must of course be admitted that this series of experiments at first sight seems to show that the rise for a definite dose of glucose falls with increasing diet. I believe however the assumption to be more likely that the 2000-calory diet is really a diet poor in calories for this man's metabolic capacity and that the reason of the apparent contradiction lies in the fact that the state of the organism during which the experiments were started, requires some time to change.

If the view is correct that this patient's blood sugar rise for a definite dose of carbohydrate, has fallen on account of a restricted diet which was kept to for some time, we can see from the table of his conditions that we must not think that

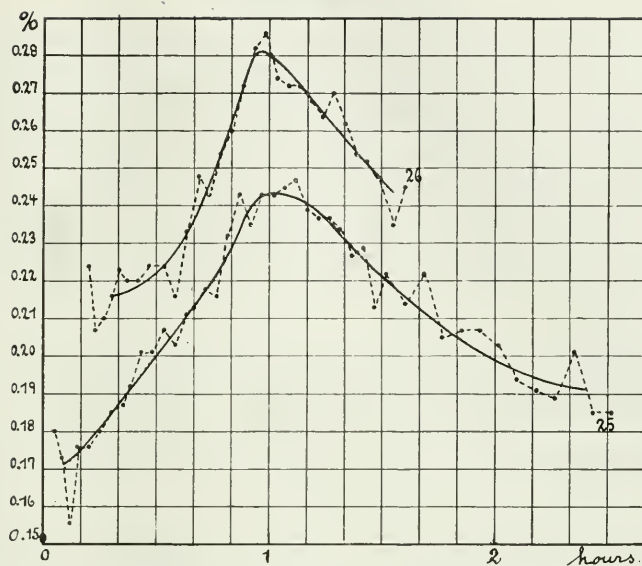
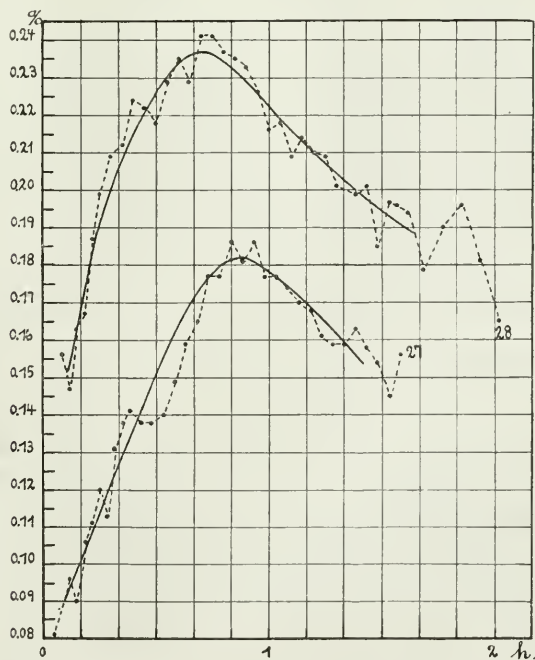
all has been accomplished which is possible in a diabetic, when his blood sugar has been reduced to the normal value. In his case the blood sugar was already normal before the series of experiments was started in the aglycosuric stage, therefore when the one-gram rise was highest.

That it is an advantage to a diabetic to have his fasting blood sugar as low as possible, is generally conceded. From the rule of the rise which was found in diabetics it must be said that the truth of this is proved but only if the earlier definition of tolerance improvement is retained.

On the same assumption a rise in tolerance must have occurred in this patient because the one-gram rises were smaller. The fall was not large if we compare it with the rises during glycosuria. In the aglycosuric stage it is however rather considerable.

Unfortunately the day for his returning home was settled for diabetic no. 6 when the last investigations were made. It would otherwise have been of great interest to see whether the one-gram rises could have been driven further down by the same, or a diet still poorer in calories, and whether an increased diet would have caused them to go higher. Practical considerations naturally put a limit on the degree to which the diet can be reduced. The great constancy in the one-gram rises in the last week's experiments seems to indicate that he had entered into a stationary condition on the given diet. It would also have been of interest to have investigated whether the rule of the diabetic rise was strictly adhered to right up to 0.3 % in the aglycosuric stage also. The experiments carried out do not indicate that the principle mentioned was departed from, as far as they go, i.e. to 0.24 %. On the whole the defect in these experiments is that one could not go intelligently to work so long as the whole field was so new and incomplete that it could not definitely be decided how the experiments ought to be carried out with the least possible inconvenience to the patients. The investigation was however carried so far that it must be taken as proved that the optimal blood sugar concentration if such exists, must lie more or less above 0.20 %, probably most frequently above 0.30 % in diabetics.

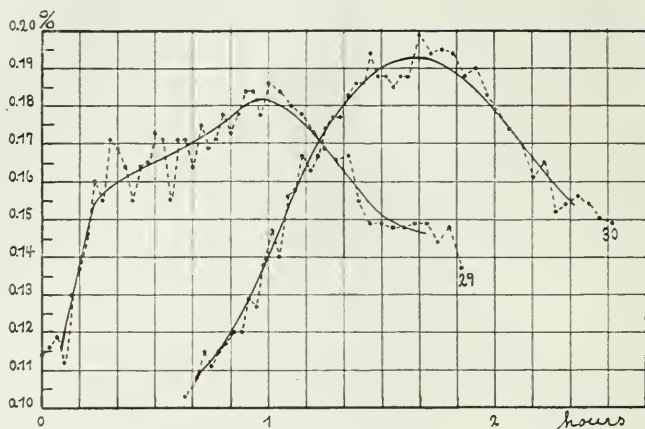
## Diabetic no. 6.

Administration curve no. 25 et 26: 15 gram glucose in 160 c.c. coffee. ( $\frac{1}{2}$ )

Administration curve no. 27: 15 gram glucose in 160 c.c. coffee.

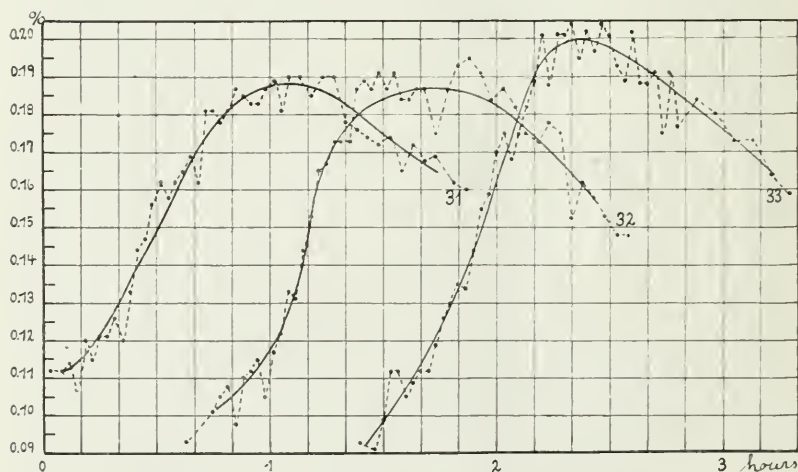
" " " 28: 17 " " " 160 " " ( $\frac{1}{2}$ )

## Diabetic no. 6.



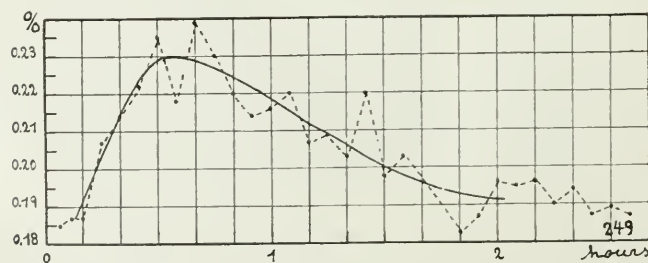
Administration curve no. 29: 15 gram glucose in 160 c.c. coffee.

" " " 30: 18 " " " 160 " " ( $\frac{1}{2}$ )



Administration curve no. 31: 20 gram glucose in 160 c.c. coffee.

" " " 32: 25 " " " 160 " " ( $\frac{1}{2}$ )  
 " " " 33: 30 " " " 160 " " ( $\frac{1}{2}$ )



Administration curve no. 249: 10 gram glucose in 160 c.c. coffee. ( $\frac{1}{2}$ )

### Diabetic No. 7, L.B.

An unmarried farmer of 22. Height 168 cm.. Weight 79 kg.. Admitted 9. XI. 21. Discharged 29. XII. 21. The mother and a brother have diabetes. The patient himself was healthy until he was operated upon for hernia in the summer before admission. On 3. VII. 21 he consulted a doctor as he was suffering from itching of the skin and thirst. Glycosuria was present. Was treated dietetically at the infirmary for some time. On admission to the Rigshospital he complains of polyuria, polyphagia, polydipsia and itching of the skin. In bed till 26. XI.. On discharge the subjective symptoms had disappeared.

The two doses in the glycosuric stage are here equal (table of rises p. 127). They show a very similar rise, which we usually see in diabetics in definite periods, but they naturally show nothing concerning acceleration. A glance at the one-gram curve of the patient shows some very irregular happenings which prohibit an attempt to draw a comprising total-curve (see p. 127). After the patient had fasted a day he received 400 calories daily for the next three days. On the second and third days after the fasting day, tests of the rise were made. We again see some phenomena which have certainly been observed before, but chiefly separately. In diabetic no. 1 we found a lower one-gram rise after the glucosuria had disappeared than before. In no. 6 we found a higher rise 4 days after the fasting days on a diet of about 1700 calories. In no. 2 we found much the same as here, but less marked. In this case we find on 17.XI. a lower rise than during the glycosuric stage, but on 18.XI. we find it twice as high. We might imagine that immediately after the fasting day there was a lower rise, and a little later, a higher rise. This is not contradicted by the results obtained in nos. 1, 2, and 6. After the height of the rise had been determined on 2.XII. and 3.XII., another fasting day was ordered, (6.XII.), to see whether the phenomenon could be reproduced. The height of the rise was determined on 7.XII. and 8.XII. We again see a large and a small excursion, but the large one occurs first, in opposition to what we saw before. Remarkable conditions seem to obtain just after the fasting day but there appears to be no definite order in them.

Apart from these irregular occurrences after fasting days

Table of Calories and Condition of Diabetic No. 7.

Date	Calories					24 hours Urine				Fast. Blood Sugar	Glucose in Gram
	Carbohy- drate	Pro- tein	Fat.	Alco- hol	Total	Fer- men- tation	Dia- cet acid	Ace- tone	Diur- esis		
Nov.						%					
10	285	222	818	140	1465	6,2	0	0	1	0,156	
11	"	"	"	"	"	3	0	0	1	0,149	15
12	"	"	"	"	"	1	0	0	0,9	0,129	15
13	"	"	"	"	"	1	0	0	0,9		
14	"	"	"	"	"	0,4	0	0	1,4	0,115	
15	Fasting day			"	140	0,3	0	0	2	0,109	
16	160	100		"	400	0	0	0	1,2	0,096	
17	201	108		"	449	0	0	0		0,103	15
18	"	"		"	"	0	0	0	1,2	0,094	10
19	"	"	800	"	1249	0	0	0		0,101	
20	"	"	"	"	"	0	0	0	1,8		
21	"	"	"	"	"	0	0	0	0,9	0,098	15
22	242	116	800	"	1298	0	0	0	1,5	0,117	8
23	"	"	"	"	"	0	0	0		0,120	
24	262	120	1010	"	1532	0	0	0		0,112	
25	"	146	1054	"	1602	0	0	0	1	0,091	
26	282	150	1254	"	1826	0	0	0	1	0,105	
27	"	"	"	"	"	0	0	0	1		
28	"	211	1272	"	1905	0	0	0	1	0,090	
29	"	"	"	"	"	0	0	0	1	0,116	
30	"	"	1692	"	2325	0	0	0	1	0,115	
Dec.											
1	"	"	"	"	"	0	0	0	1	0,110	
2	"	"	"	"	"	0	0	0	1	0,124	10
3	"	"	"	"	"	0	0	0	1	0,121	10
4	"	"	"	"	"	0	0	0	1		
5	"	"	"	"	"	0	0	0	1	0,103	
6	Fasting day			"	"	0	0	0	1	0,091	
7	240	150	"	"	530	0	0	0	1	0,074	15
8	282	211	1692	"	2325	0	0	0	1		15
9	"	"	"	"	"	0	0	0	1	0,094	

the one-gram rises in each of the three batches of experiments 11.XI., and 12.XI., 21.XI. and 22.XI., 2.XII. and 3.XII., are the same, and where the doses are different we see the total-rise increase in proportion to the dose. Otherwise it resembles

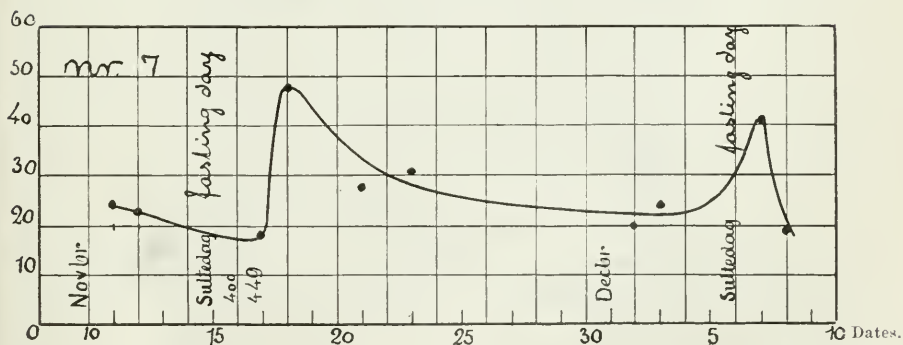


Table of the Rises Referring to Diabetic No. 7.

Date	Dose of Glucose Gm.	Total Rise	Rise per Gm.	Bottom of Rise	Top of Rise	Glycosuria before Administration	Glycosuria after Administration	Curve No.	Page
Nov. 11	15	0,036	0,0024	0,153	0,189	+	+	34	128
— 12	15	0,034	0,0023	0,132	0,166	+	+	35	..
— 17	15	0,027	0,0018	0,109	0,127	0	0	36	..
— 18	10	0,049	0,0049	0,095	0,144	0	0	37	..
— 21	15	0,040	0,0028	0,105	0,145	0	0	38	129
— 22	8	0,025	0,0031	0,115	0,140	0	0	39	..
Dec. 2	10	0,020	0,0020	0,122	0,142	0	trace	40	..
— 3	10	0,024	0,0024	0,123	0,147	0	trace	41	..
		at least	at least						
— 7	15	0,061	0,0041	0,076	0,127	0	0	42	130
— 8	15	0,028	0,0019	0,092	0,120	0	0	43	..

no. 6. The height of the rise per gram seems to fall with an increasing, but rather calory-poor diet, which does not upset the patient's metabolic power since the fasting blood sugar keeps within normal bounds, or only just exceeds the upper limit a few times. The fall is however not very pronounced. A longer observation period would probably have decided whether it was to be relied upon.

In this patient the one-gram rises, in the stationary conditions, were very slight, being even down to the level found in

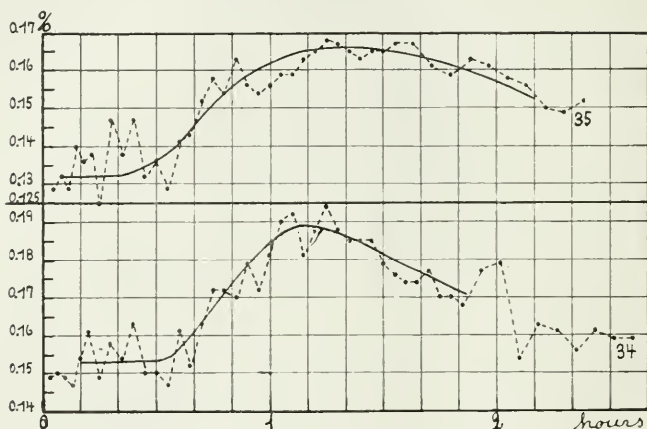


One-gram-curve from diabetic no. 7, L.B. Shows the irregular conditions after a fasting day. Perhaps a little fall in the one-gram rise during the aglycosuric period. ( $\frac{2}{3}$ )

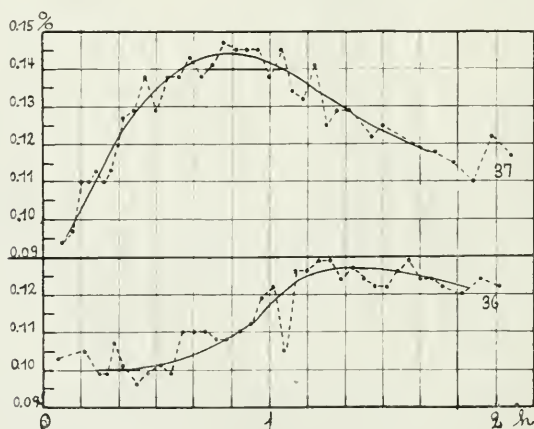
normal persons after 50 gm. doses. As the doses were relatively small we have not nearly exhausted the field of enquiry as regards the presence or absence of acceleration.

The one-gram rises here also only go down to the level that was found in the glycosuric stage.

Diabetic no. 7.



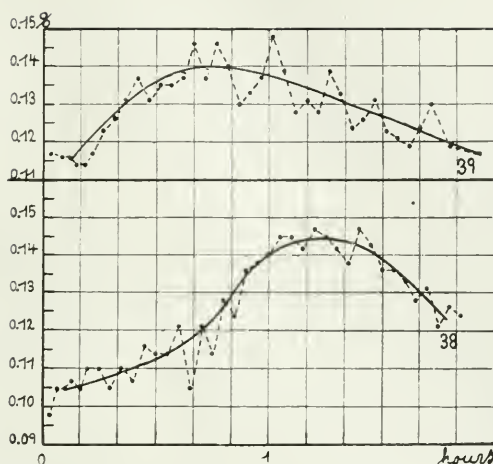
Administration curves no. 34 et 35: 15 gram glucose in 160 c.c. coffee. ( $1/2$ )



Administration curve no. 36: 15 gram glucose in 160 c.c. coffee.

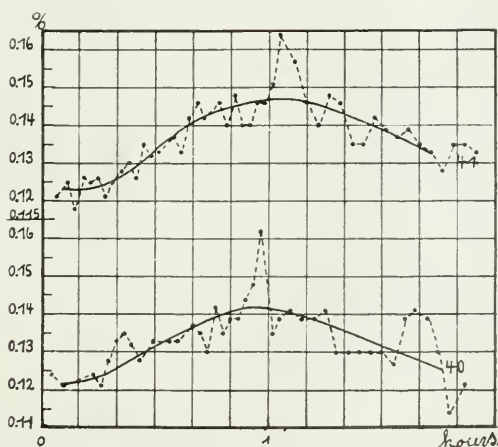
" " " 37: 10 " " " 160 " " ( $1/2$ )

## Diabetic no. 7.



Administration curve no. 38: 15 gram glucose in 160 c.c. coffee.

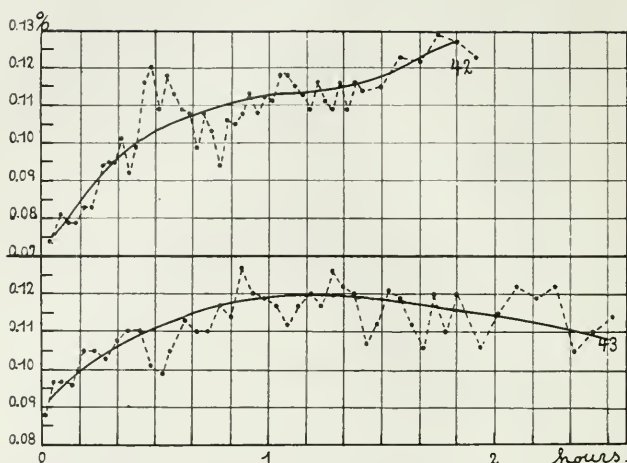
" " " 39: 8 " " " 160 " " ( $1/2$ )



Administration curve no. 40: 10 gram glucose in 160 c.c. coffee.

" " " 41: 10 " " " 160 " " ( $1/2$ )

## Diabetic no. 7.



Administration curve no. 42: 15 gram glucose in 160 c.c. coffee.

" " " 43: 15 " " " 160 " "

## Diabetic No. 8, N.P.M.

Married farmer of 35. Height 164 cm.. Weight 58 kg.. Admitted 21. XI. 21. Transferred to the surgical department for operation on an inguinal hernia, 21. XII. 21. Readmitted to the medical clinic 13. I. 22. Discharged 21. I. 22.

Father died of kidney disease. No diabetes in the family. Inflammation of the kidney at 16 years of age. Since then, rather bad-spirits at times and a little headache. Tendency to have boils, the last few years. Weakness, polyuria, polyphagia, and polydipsia, 3—4 months before admission. A fortnight ago he suddenly could not see to read. Has partly dieted himself but has had oat-meal porridge and soup, and barley porridge. An examination shows a right inguinal hernia but nothing else. In bed till 23. XI.. On discharge the only remaining subjective symptoms are a little weakness, and perhaps a little increased appetite.

This patient became free from sugar without a fasting day, after which his diet rose to about 2800 calories in a fortnight and remained there during the whole of his first stay in the medical department. He got the same diet in the surgical department.

During his last stay in the medical department the calories were reduced a little, to about 2500. It was particularly the

Table of Calories and Condition of Diabetic No. 8.

Date	Calories					24 hours Urine				Fast. Blood Sugar	Glucose in Gram
	Carbo-hydrate	Protein	Fat.	Alcohol	Total	Fermentation	Diacet acid	Acetone	Diuresis		
Nov.						%					
22	349	380	920		1649	6,7	0	0	0,7	0,136	
23	257	362	918		1537	2,0	0	0	1,3		15
24	"	"	"		"	0,3	0	0	1,4		15
25	"	"	"		"	+	0	0	1,8	0,093	
26	"	367	1238		1862	0	0	0	1,5	0,105	
27	"	"	"		"	trace	0	0	1,4		
28	"	"	"		"	0	0	0	2,2	0,104	
29	"	"	"		"	0	0	0	2,3	0,124	
30	261	367	1328		1956	0	0	0	2,0	0,131	
Dec.											
1	"	"	"		"	0	0	0	2,3	0,144	
2	"	"	"		"	0	0	0	2,0	0,126	
3	"	"	"		"	0	0	0	2,3	0,133	
4	"	393	1354		2008	0	0	0	2,1		
5	381	424	1987		2792	0	0	0	2,3	0,126	
6	"	"	"		"	0	0	0	2,3	0,126	
7	"	"	"		"	0	0	0	2,5	0,122	
8	"	"	"		"	0	0	0	2,1	0,133	
9	"	"	"		"	0	0	0	2,2	0,122	
10	"	"	"		"	0	0	0	2,4	0,121	
11	"	"	"		"	0	0	0	2,1		
12	"	"	"		"	0	0	0	2,2	0,131	15
13	"	"	"		"	0	0	0	1,0	0,122	8
14	"	"	"		"	0	0	0	2,6	0,117	6
15	"	"	"		"	0	0	0	2,2	0,105	15
16	"	"	"		"	0	0	0	2,1	0,119	
17	"	"	"		"	0	0	0	2,0	0,105	4
18	"	"	"		"	0	0	0	1,6		
19	"	"	"		"	0	0	0	2,0	0,112	
20	"	"	"		"	0	0	0	2,0	0,116	

## II admission.

Jan.											
14	280	395	1655	140	2470	0	0	0		0,099	
15	"	"	"	"	"	0	0	0	2,4		
16	"	"	"	"	"	0	0	0	1,8	0,105	15
17	"	"	"	"	"	0	0	0	1,6	0,096	6

Continuation of Table of Calories and Condition of Diabetic No. 8.

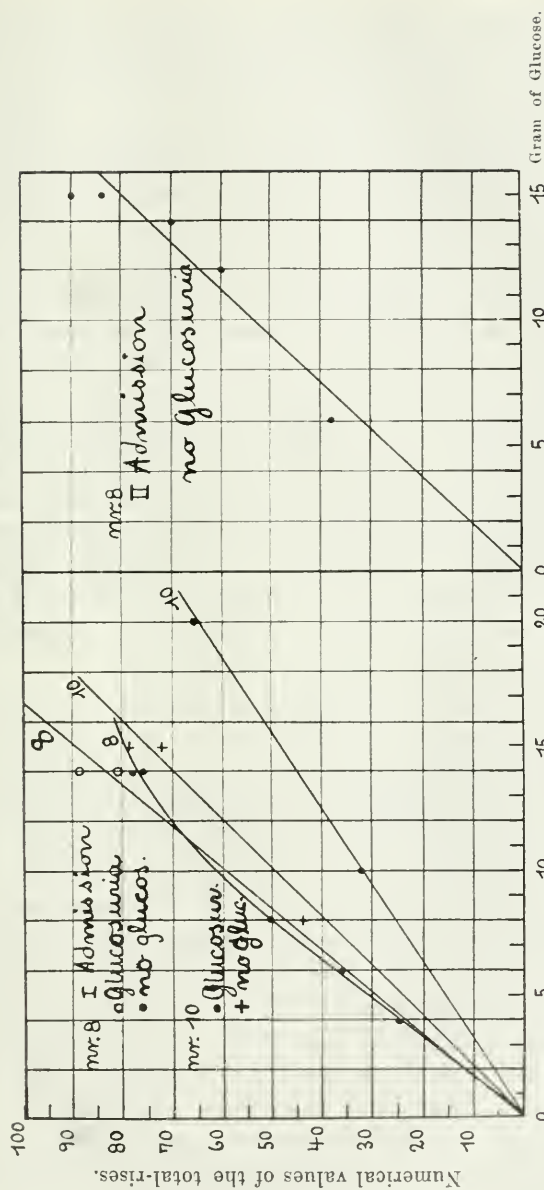
Date	Calories					24 hours Urine				Fast. Blood Sugar	Glucose in Gram
	Carbohy- drate	Pro- tein	Fat.	Alco- hol	Total	Fer- men- tation	Dia- cet acid	Ace- tone	Diur- esis		
Jan.											
18	280	395	1655	140	2470	0	0	0		0,122	15
19	"	"	"	"	"	0	0	0	1,3	0,110	
20	"	"	"	"	"	0	0	0	1,8	0,110	12
21	"	"	"	"	"	0	0	0	1,5		14

Table of the Rises Referring to Diabetic No. 8.

Date	Dose of Glu- cose Gm.	Total Rise	Rise per Gm.	Bot- tom of Rise	Top of Rise	Glycosuria before Admi- nistration	Glycosuria after Admi- nistration	Curve- No.	Page
23 Nov.	15	0,081	0,0054	0,149	0,230	+	+	44	135
24 —	15	0,089	0,0059	0,135	0,224	+	+	45	..
12 Dec.	15	0,076	0,0051	0,124	0,200	0	+	46	136
13 —	8	0,050	0,0063	0,125	0,175	0	trace	47	..
14 —	6	0,036	0,0060	0,117	0,153	0	0	48	..
15 —	15	0,077	0,0051	0,114	0,191	0	trace	49	..
17 —	4	0,025	0,0062	0,105	0,130	0	0	50	..
II admission:									
16 Jan.,	15	0,090	0,0060	0,099	0,189	0	trace	51	..
17 —	6	0,038	0,0063	0,103	0,141	0	0	52	137
18 —	15	0,084	0,0055	0,115	0,199	0	trace	53	..
20 —	12	0,060	0,0050	0,100	0,160	0	0	54	..
21 —	14	0,070	0,0050	0,092	0,162	0	0	55	..

carbohydrates and fats that were reduced. The diet of the first period was clearly rather too high a standard for his metabolic powers. His fasting blood sugar as the table shows, was continually at the upper limit of the normal zone after he had become free from sugar, and most frequently above it. During his last stay in the medical clinic however the blood sugar only once exceeded the upper limit of the normal zone. The whole of his surgical period seems to have had no deleterious





Total-curves from diabetics no. 8 (I & II admission) and no. 10 show the diabetic rise principle. One of the curves has a little inclination to acceleration. The rather large deviation of the points from the last admission is due to change in his condition caused by reduction of the diet.

effect upon his condition, unless we can attribute a rather higher one-gram rise in the first two subsequent experiments, to it.

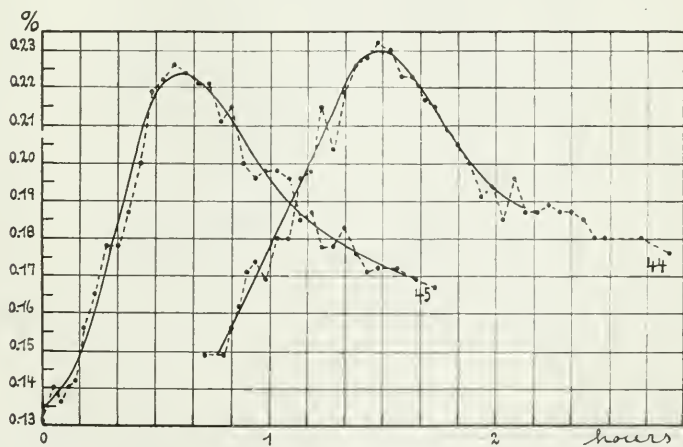
As will be noticed no experiment was made in this patient just after he became free from sugar. Not until a fortnight afterwards was a series of investigations undertaken, 5 days in succession. A similar series was effected a month later, when the patient returned from the surgical department. We can thus only consider two short isolated periods of his stay in hospital. The interval between them was so long and so full of incidents that one hardly dare venture to bridge them over. The first period is represented by the total-curve p. 133. This exhibits a slight curvature for the large doses where the top of the total-rises reaches 0.19—0.20. This phenomenon cannot be explained away here by the fact that the experiments were made in two different stationary periods because they were carried out with large and small doses in turns, and the one-gram rise in all three cases is high with the small, and low in both cases with the large doses. Unfortunately larger doses were not given, so that the nature of the rises in the neighbourhood of 0.3 % blood sugar remained unelucidated.

A closer approximation to the natural conditions can naturally not be expected with the doses and rises dealt with here. It is not impossible that we merely have to do with chance variations as we found in the case of the total-rises in normal persons. The total-curve then coincides with that drawn for the glycosuric period (see p. 133). But even if it is assumed that there really is a bending in the curve, the dependence of the rise on the dose is always present and the bend is higher than in normal persons. The total-curve obtained during the patient's last stay in the medical clinic exhibits the usual straight line course. The first dose after the operation shows perhaps a slightly higher one-gram rise compared with the same dose before it and the indication of an attempt at an acceleration which we found before the operation has disappeared afterwards. On an average there is no difference between the one-gram curves in the two periods.

The question now is whether, in this patient as was found in no. 6 and no. 7, there has been a higher one-gram rise immediately after he became free from sugar and then a fall

to the value which was found when the series of experiments was begun; or whether his one-gram rise, as appears from the results in the two periods of the experiments, has been fairly constant all the time, and whether the reason for this is that his diet was not poor enough in calories for anything more to be attained although this might seem quite possible if he was put on a diet with less calories; or whether it is all a question of time so that whenever a patient becomes free from sugar a rising wave appears in his one-gram rises, which passes away in a certain time irrespective of the diet, if only the aglycosuric condition persists. If the latter is the case there will be no rise of tolerance on decrease of the one-gram rise through direct influence of a suitably calory-poor diet. The improvement in the tolerance then will be due only to the lower level where the blood sugar rise starts from after a dose when the organism has become free from sugar, and in testing for tolerance we must thus try to avoid the period immediately after the glycosuria has ceased. We will study this problem more closely when the account of the experiments is finished.

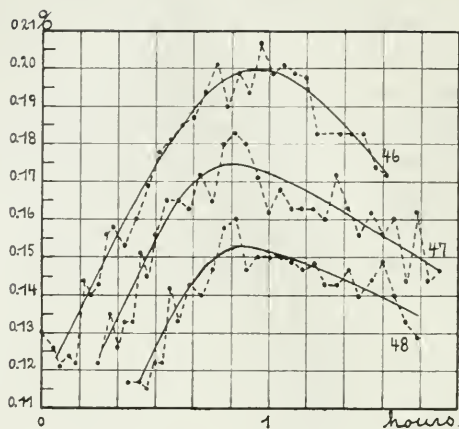
Diabetic no. 8.



Administration curve no. 44: 15 gram glucose in 160 c.c. coffee.

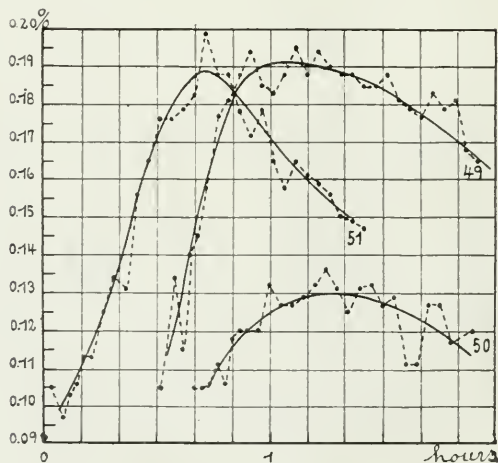
" " " 45: 15 " " " 160 " " (1/2)

## Diabetic no. 8.



Administration curve no. 46: 15 gram glucose in 160 c.c. coffee.

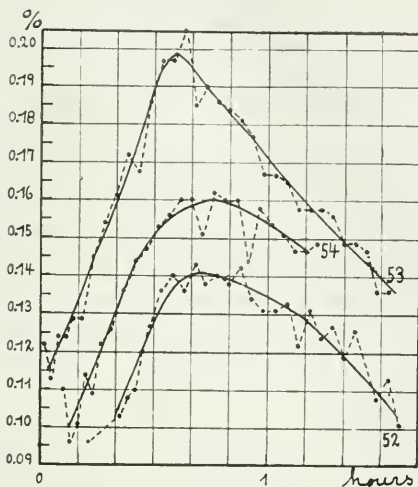
"	"	"	47: 8	"	"	"	160	"	"
"	"	"	48: 6	"	"	"	160	"	" (1/2)



Administration curve no. 49: 15 gram glucose in 160 c.c. coffee.

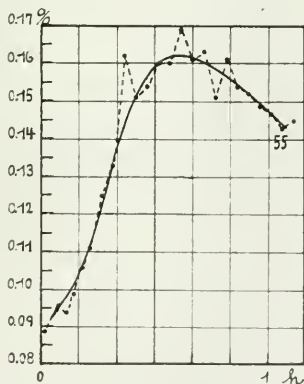
"	"	"	50: 4	"	"	"	160	"	"
"	"	"	51: 15	"	"	"	160	"	" (1/2)

## Diabetic no. 8.



Administration curve no. 52: 6 gram glucose in 160 c.c. coffee.

" " " 53: 15 " " " 160 " "  
 " " " 54: 12 " " " 160 " " (1/2)



Administration curve no. 55: 14 gram glucose in 160 c.c. coffee. (1/2)

## Diabetic No. 9, M.H.

The 16-year old son of a farmer. Height 171 cm.. Weight 46 kg.. Admitted 8. IV. 21. Discharged 5. VII. 21.. No diabetes in the family. Had glands in the neck at 10. In July 1920 the patient had thirst and polyuria, and glycosuria was found. He was put on a not further known diet with gluten bread and later on with bread made from bolted flour. The glycosuria diminished from

5—6 % to 0,5 %, but he did not become absolutely free from sugar. He helped with the work on the farm until admission to hospital. On admission he was suffering from polyphagia, polydipsia, and polyuria, as well as weakness and dizziness. In bed till 20. IV.. On discharge the subjective symptoms had gone.

This patient did not receive glucose, but white bread. As all the doses except two were equal, the variations in the total-rise should correspond to variations in the one-gram rise. And as the rises after white bread cannot be directly compared with the rises after glucose it is preferable to be content with examining the total-rises. In the two cases where the dose was not the usual 30 gm., the total-rises were recalculated so as to correspond to this dose.

We see the rises in this patient keeping constant within  $\pm 10\%$  of the mean for a period of 4 weeks (see the curve of p. 141). For about 3 weeks of the experimental period the diet was practically constant. During this time his condition much resembled that of diabetic no. 8. The height of the rise seems to be fairly constant, the diet is also, and the same applies to some extent to the fasting blood sugar which is at the upper limit for the normal and frequently a little above this. That this is a very uncertain condition, that is to say, that he is at the upper boundary of the diet he can tolerate without the signs of the disease visible to us becoming aggravated, is obvious from the fact that a small addition to the diet of a couple of hundred calories in the form of fat destroys the whole of the apparently satisfactory condition. The blood sugar rises and sugar begins to appear in the urine. An interposed fasting day, 17.VI., has some influence upon the blood sugar and the glycosuria, but although the number of calories is reduced below the amount on which there was equilibrium for the 5 weeks, the blood sugar during the period of observation does not drop so far as in the latter period.

We will now examine what happens to the rise under these circumstances. The experiment on the rise 2 and 5 days after the augmented diet and the obvious aggravation of the condition produces no effect upon the rise. The diet is now cut down and a fasting day is ordered, but the blood sugar always shows constant increase. The test on the day after the fasting



Table of Calories and Condition of Diabetic No. 9.

Date	Calories					24 hours Urine				Fast. Blood Sugar	White bread dose in Gram
	Carbohy- drate	Pro- tein	Fat.	Alco- hol	Total	Fer- men- tation %	Dia- cet acid	Ace- tone	Diur- esis		
May											
12	220	292	1678	140	2320	0	0	0	1,4		
13	"	"	"	"	"	0	0	0	2,0		
14	"	"	"	"	"	0	0	0	2,3		
15	"	"	"	"	"	0	0	0	1,3		
16	"	"	"	"	"	0	0	0	1,6		
17	"	231	1717	"	2408	0	0	0	2,1		
18	"	"	"	"	"	0	0	0	1,8	0,130	
19	"	"	"	"	"	0	0	0	1,8	0,117	
20	"	"	"	"	"	0	0	0	2,0		
21	"	"	"	"	"	0	0	0	2,0	0,124	30
22	"	"	"	"	"	0,2	0	0	1,3		
23	"	"	"	"	"	0,3	0	0	1,5	0,158	
24	220	292	1678	"	2330	0,5	0	0	0,8		
25	"	"	"	"	"	trace	0	0	1,6		
26	"	"	"	"	"	0	0	0	1,4	0,138	
27	"	"	"	"	"	trace	0	0	1,4	0,138	
28	"	"	"	"	"	0	0	0	1,5	0,106	30
29	"	"	"	"	"	0	0	0	1,2		
30	"	"	"	"	"	0	0	0	1,4	0,134	
31	"	"	"	"	"	0	0	0	1,4	0,115	
June											
1	"	"	"	"	"	0	0	0	1,8	0,117	
2	"	"	"	"	"	0	0	0	1,6	0,112	
3	"	"	"	"	"	0	0	0	1,6	0,114	
4	"	"	"	"	"	0	0	0	1,6	0,106	30
5	"	"	"	"	"	0	0	0	1,2		
6	"	"	"	"	"	0	0	0	1,3	0,111	
7	"	"	"	"	"	0	0	0	1,2	0,143	
8	"	"	"	"	"	0	0	0	1,2	0,143	
9	"	"	1888	"	2540	0	0	0	1,3	0,170	
10	"	"	"	"	"	0	0	0	1,0	0,160	
11	"	"	"	"	"	0	0	0	1,5	0,161	30
12	"	"	"	"	"	0,2	0	0	1,5		
13	"	"	"	"	"	0,4	0	0	2,0	0,188	
14	"	266	1434	"	2060	0,3	0	0	1,8	0,189	30
15	"	"	"	"	"	0,8	0	0	1,7	0,209	
16	"	"	"	"	"	1,3	0	0	1,8	0,204	
17	Fasting day	"	"	140	140	0,8	0	0	1,4	0,180	

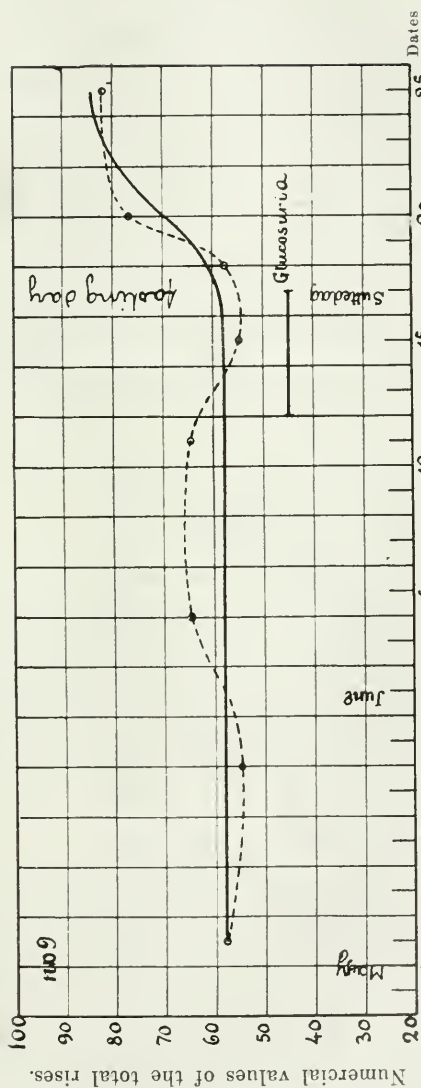
Continuation of Table of Calories and Condition of Diabetic No. 9.

Date	Calories					24 hours Urine				Fast. Blood Sugar	White bread dose in Gram
	Carbohy- drate	Pro- tein	Fat.	Alco- hol	Total	Fer- men- tation	Dia- cet acid	Ace- tone	Diur- esis		
June						%					
18	220	266	1434	140	2060	0	0	0	2,2	0,144	30
19	"	"	"	"	"	0	0	0	0,9		
20	"	"	"	"	"	0	0	0	1,3	0,139	40
21	282	286	"	"	2142	0	0	0	1,8	0,154	
22	"	"	"	"	"	0	0	0	1,8	0,153	
23	"	"	"	"	"	0,3	0	0	1,6	0,149	
24	"	"	"	"	"	trace	0	0	2,0	0,159	
25	"	"	"	"	"	0	0	0	1,7	0,169	25

Table of the Rises Referring to Diabetic No. 9.

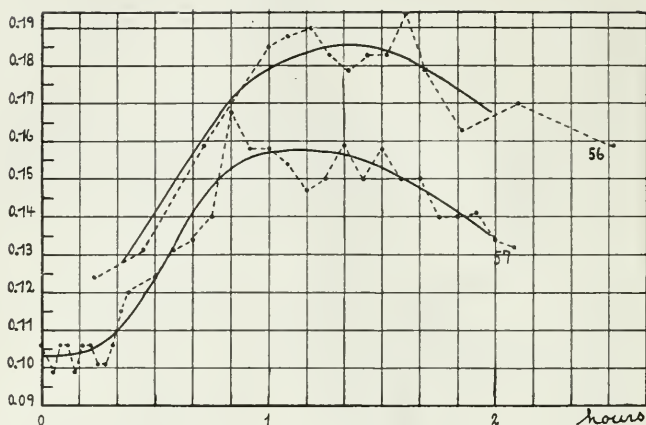
Date	White bread. Dose in Gm.	Total Rise	Rise per Gm.	Bot- tom of Rise	Top of Rise	Glycosuria before Admi- nistration	Glycosuria after Admi- nistration	Curve No.	Page
21 May	30	0,058		0,128	0,186	0	0	56	142
28 —	30	0,055		0,103	0,158	0	0	57	"
4 June	30	0,065		0,105	0,170	0	0	58	"
11 —	30	0,065		0,143	0,208	0	0	59	"
14 —	30	0,055		0,214	0,269	+	+	60	"
18 —	30	0,059		0,146	0,205	0	0	61	143
20 —	40	0,077		0,138	0,241	0	+	62	"
25 —	25	0,082		0,154	0,223	0	+	63	"

day always shows the same total-rise. The fasting blood sugar has now been constant increased for 10 days. 3 days after the fasting day white bread is again given on a fasting stomach. This time there is a considerably greater rise for 30 gm. than in the previous experiment. and in the experiment a week after the fasting day it is still higher. The question now arises whether this increase in the rise is due to an aggravation of the patient's condition, or whether it is only the upward moving wave repeatedly seen after a fasting day. Whichever explana-



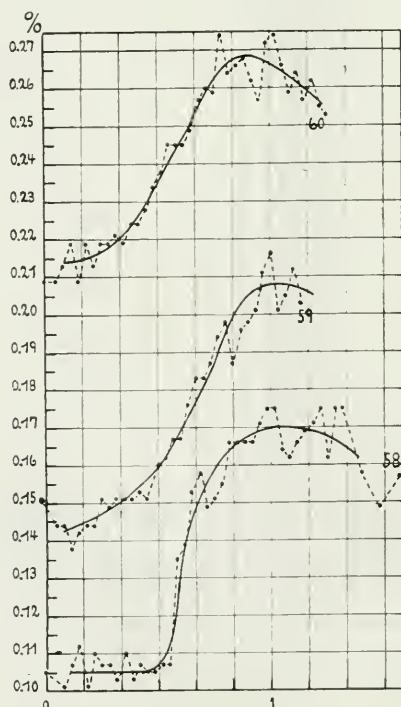
Curve referring to diabetic no. 9. Shows fairly straight forward course during about 3 weeks and then a rise. At the same time is the condition growing worse measured by the known symptoms.

## Diabetic no. 9.



Administration curve no. 56: 30 gram white bread and 160 c.c. coffee.

" " " 57: 30 " " " " 160 " " ( $1/2$ )

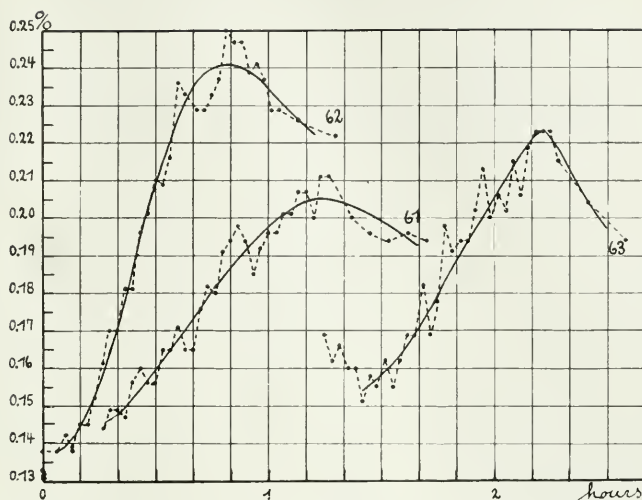


Administration curve no. 58: 30 gram white bread and 160 c.c. coffee.

" " " 59: 30 " " " " 160 " " "

" " " 60: 30 " " " " 160 " " ( $1/2$ )

## Diabetic no. 9.



Administration curve no. 61: 30 gram white bread and 160 c.c. coffee.

" " " 62: 40 " " " " 160 " "

" " " 63: 25 " " " " 160 " " (1/2)

tion is chosen it must be admitted that the effect makes itself felt rather late after the cause, especially in the case of the aggravation in the condition. Probably the increased rise all the same is due to the latter.

Diabetic no. 9 has also shown the increase of the rise with augmentation of the dose, and as regards the two last different doses, the increase shows the usual proportionality.

## Diabetic No. 10, B.H.

A woman of 32, married to a carpenter. Height 163 cm.. Weight 42 kg.. Admitted 27. X. 21. Discharged 26. XI. 21.. No diabetes in the family. A year ago the patient began to suffer from polydipsia, polyuria, polyphagia and falling out of the hair. Glycosuria was found and the patient was put on a diet in which the carbohydrates were limited to 2 pieces of rye bread and two potatoes daily. The glycosuria disappeared but appeared again for a time 6 months before admission. 2 months before admission she got diptheria which was treated with serum. After this disease, glycosuria appeared again. On admission there was polyuria, polyphagia, polydipsia, weakness and cramp of the legs, but none of them were very marked. In bed till 2. XI.. On discharge the subjective symptoms had disappeared.

Table of Calories and Condition of Diabetic No. 10.

Date	Calories					24 hours Urine				Fast. Blood Sugar	Glucose in Gram
	Carbohy- drate	Protein	Fat.	Alcohol	Total	Fermentation	Diacet acid	Acetone	Diuresis		
Okt.						%					
23	349	375	920		1644	1,3	0	0	1,3		
24	"	"	"		"	0,7	0	0	1,1	0,110	
25	"	"	"		"	0,7	0	0	1,2	0,136	
26	"	"	"		"	0,7	0	0		0,134	
27	"	"	"		"	0,4	0	0		0,148	
28	"	"	"		"	+	0	0	0,5	0,152	
29	"	"	"		"	+	0	0			20
30	"	"	"		"	+	0	0			10
31	"	"	"		"	+	0	0		0,189	
Nov.											
1	247	355	"		1522	2,2	0	0	1,4	0,180	
2	145	"	"		1477	0,5	0	+		0,136	
3	"	"	"		"	0,4	0	0	0,7	0,131	
4	"	"	"		"	0	0	+	0,9	0,126	15
5	"	"	"		"	0	0	0	1,3	0,131	8
6	"	"	"		"	0	0	0	1,2		
7	"	"	"		"	0	0	0	1,8	0,107	
8	"	"	"		"	0	0	0	1,6	0,094	
9	"	304	1058		1507	0	0	0	1,4	0,105	
10	"	324	"		1727	0	0	0	1,2	0,102	
11	"	"	1258		1726	0	0	0	1	0,097	
12	"	"	1483		1952	0	0	0	1,3	0,095	
13	"	"	"		"	0	0	0	1		
14	"	"	"		"	0	0	0	1	0,098	
15	194	339	1484		2017	0	0	0	1	0,102	
16	245	349	1485		2079	0	0	0	1	0,101	
17	"	"	"		"	0	0	0	2	0,154	
18	296	359	1486		2141	0	0	0		0,127	
19	"	325	1482		2103	0	0	0		0,157	
20	"	"	"		"	0	0	0			
21	Fasting day					+	0	0		0,152	
22	173	222	1468		1863	0	0	0	2	0,076	
23	"	"	"		"	0	0	0	1,1	0,115	
24	91	206	1466		1763	0	0	0		0,112	15
25	"	"	"		"	0	0	0	1,7	0,138	15

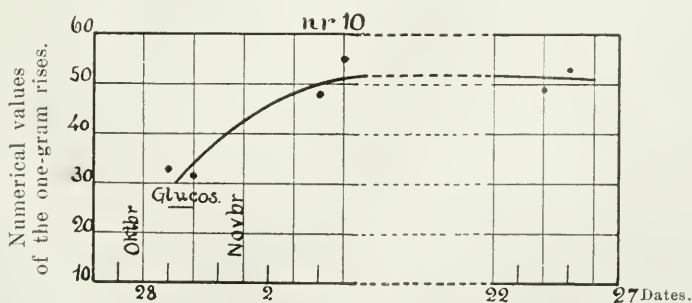


Table of the Rises Referring to Diabetic No. 10.

Date	Dose of Glucose Gm.	Total Rise	Rise per Gm.	Bottom of Rise	Top of Rise	Glycosuria before Administration	Glycosuria after Administration	Curve No.	Page
29 Okt.	20	0,066	0,0033	0,159	0,225	+	+	2	146
30 —	10	0,032	0,0032	0,181	0,213	+	+	66	„
4 Nov.	15	0,072	0,0048	0,126	0,198	0	+	67	147
5 —	8	0,044	0,0055	0,128	0,172	0	0	68	„
24 —	15	0,072	0,0049	0,113	0,185	0	+	250	„
25 —	15	0,079	0,0053	0,138	0,217	0	+	251	„

Her total-curves on p. 133 from the glycosuric and aglycosuric stages for comparison, show the usual connection between the dose and the rise which was found in the previous diabetics. She became free from sugar without a fasting day and her one-gram curve p. 145 shows a rise after the glycosuria had ceased, which was unchanged in the last period of experiment, 3 weeks after the first. The one-gram rises vary in this time within  $\pm 8\%$  of the mean. As regards the question whether it is the direct influence of the food that changes the one-gram rises, or whether the changes in them are phenomena which only occur periodically from another cause, after the patient is free from sugar, at any rate only the rise after the patient first became free from sugar, seems capable of explanation in the last way.

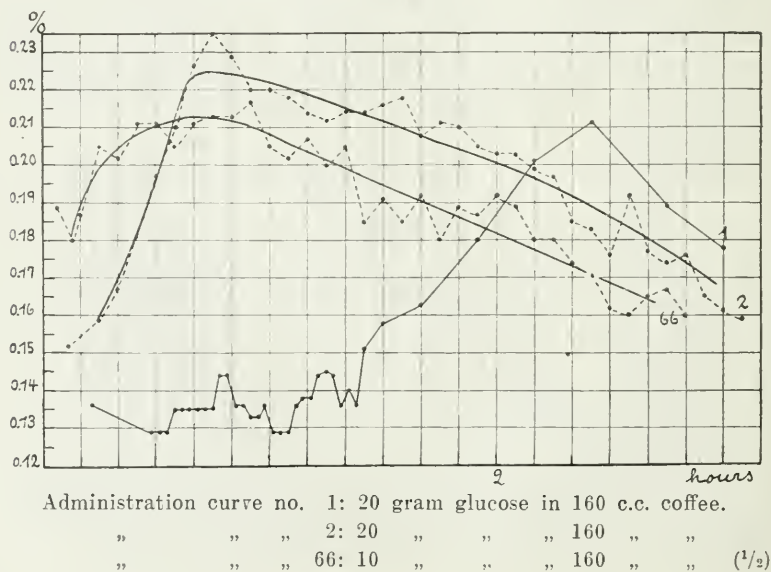
Before the last two experiments were made there was only



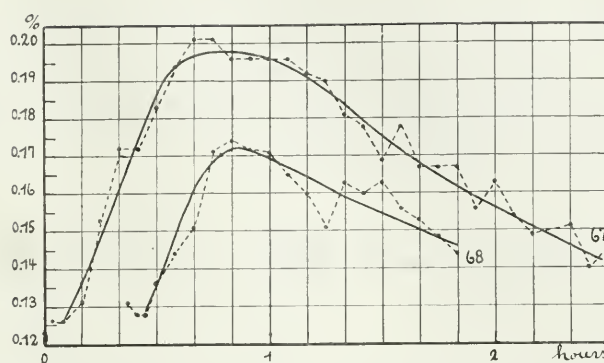
One-gram-curve from diabetic no. 10, M.H. Shows increasing one-gram rise after the glycosuria has disappeared. ( $\frac{2}{3}$ )

a trace of sugar in the urine on one day, which I think we can neglect. But in this case there is reason to believe that the diet had an influence. In the first two experiments after the glycosuria had disappeared her fasting blood sugar had still not dropped to the normal level. Her diet at this time consisted of 1400 calories of which 145 were carbohydrates. On this diet the blood sugar fell to the normal, but as soon as it was increased to 2000 calories it rose again undoubtedly principally on account of a new addition of 145 calories in the carbohydrate. She seems therefore not to have been on a diet poor in calories for her powers of metabolism, from which it appears probable that her one-gram rises had not fallen in the three weeks between the first and second experimental periods. In the cases where we saw the one-gram rises fall, it happened more quickly after the aglycosuric stage had become established, and the diet was obviously more suitable for the organism. As this patient was not on a particularly calory-poor diet and her one-gram curve rose nevertheless as soon as she became free from sugar, there are grounds for thinking that there was a rise at this point which had its origin solely in this change of condition.

Diabetic No. 10.

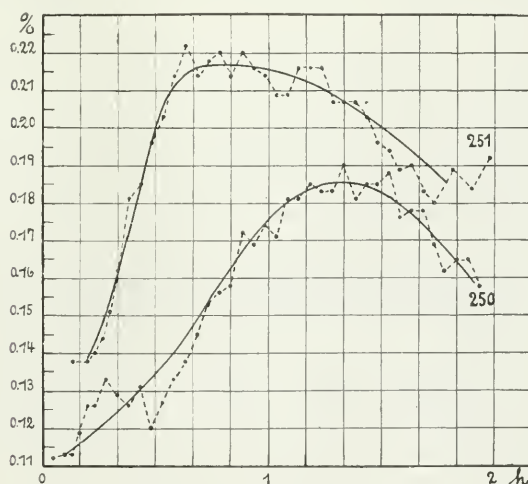


## Diabetic no. 10.



Administration curve no. 67: 15 gram glucose in 160 c.c. coffee.

" " " 68: 8 " " " 160 " " ( $1\frac{1}{2}$ )



Administration curve no. 250: 15 gram glucose in 160 c.c. coffee.

" " " 251: 15 " " " 160 " " ( $1\frac{1}{2}$ )

## Diabetic No. 11, E.C.

A woman of 59, married to a florist. Height 154 cm.. Weight 46 kg.. Admitted 26. I. 22.. Discharged 14. III. 22.. Her grandmother's brother died of diabetes mellitus. An aunt had diabetes and her mother had gout. Previous illnesses: gastric catarrh, diph-

theria, and typhoid fever. 1911 and 1913 had an attack of sciatica. At these times sugar was found now and again in the urine. July 1921, polydipsia and emaciation. Glycosuria present. One day of fasting made her free from sugar. Continuous weakness and loss of weight. Great thirst, polyuria, pruritus, and falling out of the hair, periodically. Partly dieted herself since July 1921. Had influenza a week before admission.

Table of Calories and Condition of Diabetic No. 11.

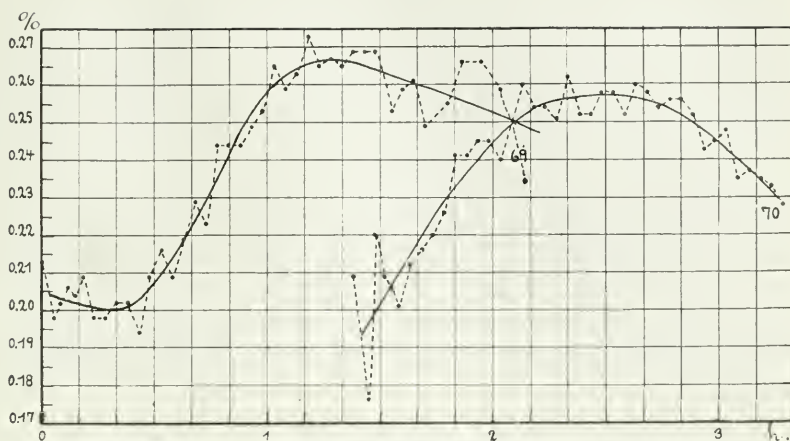
Date	Calories					24 hours Urine				Fast. Blood Sugar	Glucose in Gram
	Carbohy- drate	Pro- tein	Fat.	Alco- hol	Total	Fer- men- tation	Dia- cet acid	Ac- etone	Diur- esis		
Jan.						0%					
27	347	375	120	140	984	6	+	+	1	0,193	
28	..	..	..	..	..	5,9	+	+	1,3	0,205	
29	..	..	..	..	..	4	+	+	1,3		
30	247	355	400	..	1142	3	+	+	1,3	0,185	
31	..	..	..	..	..	3	+	+	1	0,199	
Febr.											
1	206	347	..	..	1093	3,5	+	+	1	0,211	
2	146	335	..	..	1021	3,1	+	+		0,213	15
3	..	..	..	..	..	2,7	+	+		0,209	15

Table of the Rises Referring to Diabetic No 11.

Date	Dose of Glu- cose Gm.	Total Rise	Rise per Gm.	Bot- tom of Rise	Top of Rise	Glycosuria before Admi- nistration	Glycosuria after Admi- nistration	Curve No.	Page
2 Febr.	15	0,067	0,0045	0,200	0,267	+	+	69	149
3 —	15	0,064	0,0043	0,193	0,257	+	+	70	..

These figures illustrate once again the extraordinarily stationary condition with respect to the rise for the same dose, which seems to accompany the glycosuria in diabetics. I have found no exception to this rule.

## Diabetic no. 11.



Administration curve no. 69: 15 gram glucose in 160 c.c. coffee.

" " " 70: 15 " " " 160 " " ( $\frac{1}{2}$ )

## Diabetic No. 12, A.B.

An unmarried woman of 59. Height 166 cm.. Weight 64 kg.. Admitted 8. IV. 22.. Discharged 8. V. 22. An aunt and a cousin died of diabetes mellitus. Had measles and scarlatina as a child. Menopause 8 years ago. About a year before admission had frequent micturition, emaciation, loose teeth, and some polyphagia and polyuria. There was 7 % sugar in the urine. The carbohydrates had been restricted to 7 pieces of bread a day, otherwise no special diet. No subjective symptoms on admission.

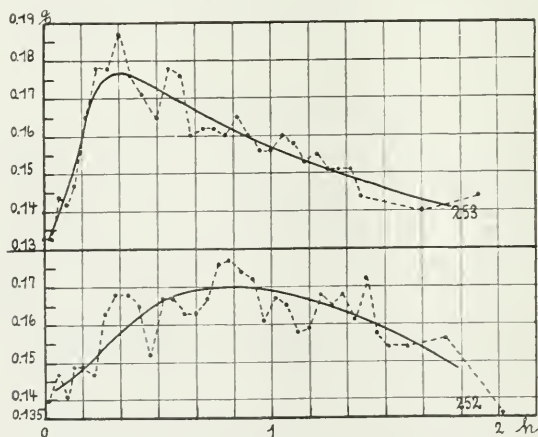
Table of the Rises Referring to Diabetic No. 12.

Date	Dose of Glucose Gm.	Total Rise	Rise per Gm.	Bottom of Rise	Top of Rise	Glycosuria before Administration	Glycosuria after Administration	Curve No.	Page
24 April	10	0,027	0,0027	0,143	0,170	0	0	252	150
25 —	10	0,044	0,0044	0,133	0,177	0	0	253	"

These two curves show a rather large difference in the rises the absolute heights of which are not greater than we saw in normal persons. There is nothing to be seen of the de-

pendence of the rise in the dose, as the latter are the same in each case. The two curves are an obvious example of what we already know, that a few investigations of the rise in a diabetic at any time taken at random need not necessarily show the latter to be in a stationary condition with regard to the one-gram rises. When the patient's condition is changing, that is to say, when there is progressive improvement, when it is getting worse, when the patient has just passed from the glycosuric to the aglycosuric stage, or just after a day of fasting, we cannot be sure of finding a stationary condition. Three days before the investigations were made the patient became free from sugar, so that she was just in one of those uncertain periods.

Diabetic no. 12.



Administration curve no. 252: 10 gram glucose in 160 c.c. coffee.

" " " 253: 10 " " " " " " (1/2)

### Diabetic No. 13, J.J.

A fisherwoman of 27. Height 147 cm.. Weight 36 kg.. Admitted 22. IV. 22.. Discharged 30. VI. 22.. No diabetes in the family.. Previously healthy. A year ago, had polyuria, polyphagia, pollakiuria, emaciation and weakness, and weak sight. Glycosuria was found two months before admission. Treated first at the infirmary and afterwards at home. On admission there were no abnormal signs except glycosuria. On discharge there was still some weakness but otherwise she felt well.



I have repeatedly pointed out above, the possibility that a diabetic had perhaps not lost the whole of his power of acceleration, and that it was only necessary to assume that this power did not become effective until a higher concentration was attained and then probably in a much lesser degree than in normal persons. The only indication we have seen of this namely in diabetic no. 8, seems quite unimportant as regards accumulation, and is above the normal optimal accumulation percentage. It is however possible that the acceleration power may be restored by treatment and the experiments have not perhaps been persevered with far enough during the aglycosuric period to decide the question even within the range of the present experiments.

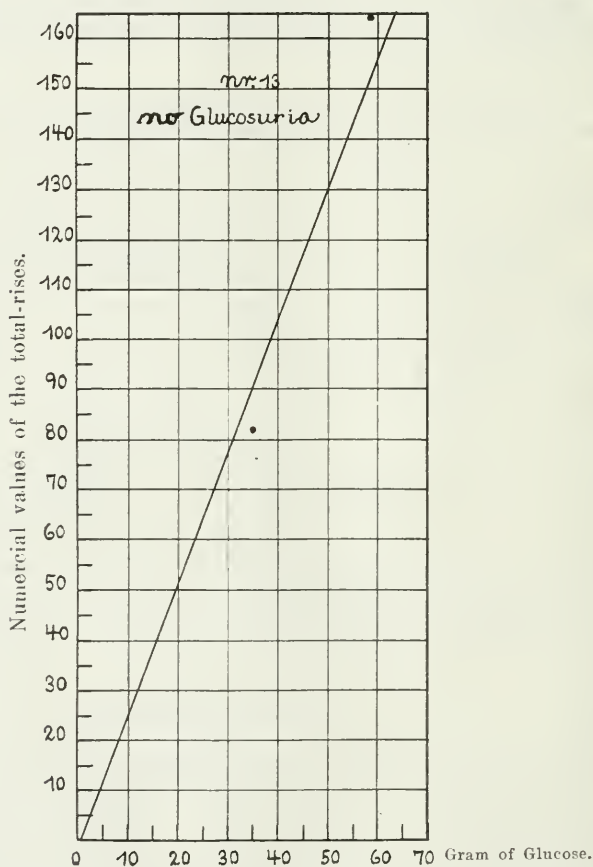
In diabetic no. 13 we have then, a patient whose blood sugar was reduced to the normal limits by treatment before her total-curve was determined.

Table of Calories and Condition of Diabetic No. 13.

Date	Calories					24 hours Urine				Fast. Blood Sugar	Glucose in Gram
	Carbo-hydrate	Protein	Fat.	Alcohol	Total	Fermentation	Diacet acid	Acetone	Diuresis		
May						%					
13	160	100	740	280	1280	0	0	trace		0,262	
14	"	"	"	"	"	trace	0	0		0,259	
15	"	"	"	"	"	0	0	0		0,199	
16	"	"	"	"	"	0	0	trace		0,169	
17	"	"	"	"	"	0	0	0		0,162	
18	"	"	"	"	"	0	0	trace		0,135	
19	"	"	940	"	1480	0	0	trace		0,152	
20	"	"	"	"	"	0	0	"		0,150	
21	"	"	"	"	"	0	0	"			
22	112	70	724	224	1130	0	0	"		0,119	
23	112	"	"	"	"	0	0	"		0,112	35
24	160	100	1020	280	1560	0,2	0	"		0,145	
25	"	"	"	"	"	0	0				
26	"	"	"	"	"	0	0	"		0,123	
27	"	"	"	"	"	0	0	"		0,113	
28	"	"	"	"	"	0	0	"			
29	"	"	"	"	"	0	0	"		0,117	
30	"	"	"	"	"	0	0	"		0,126	
31	"	"	"	"	"	0	0	"		0,123	
June											
1	240	116	"	"	1656	0	trace	"		0,113	
2	"	"	"	"	"	0	0	0		0,115	58

Table of the Rises Referring to Diabetic No. 13.

Date	Dose of Glucose Gm.	Total Rise	Rise per Gm.	Bottom of Rise	Top of Rise	Glycosuria before Administration	Glycosuria after Administration	Curve No.	Page
23 May	35	0,082	0,0023	0,112	0,194	0	0	71	154
2 June	58	0,164	0,0028	0,126	0,290	0	+	72	..



Total-curve from diabetic no. 13. J.J. Shows the diabetic rise-principle as far as a blood sugar percentage of 0,3%, the rise begins from normal fasting blood sugar. ( $\frac{1}{2}$ )

In the calory table only the interval between the two experiments and 10 days before the first experiment, are recorded. She only became free from sugar after 3 fasting days, or partial fasting days, on 400 calories, but her fasting blood sugar fell very slowly although fasting days were again resorted to. Not until 3 weeks after admission did the blood sugar begin to fall, but it then dropped to the upper normal limit on a diet of 1300—1500 calories. Slight acetonuria still continued. The two doses of glucose were given when the blood sugar was about normal.

The total-curve is on p. 152. It is a straight line like the other diabetic curves. Although the blood sugar was driven up to 0.29 % by the largest dose there is no power of accelerating the removal of sugar from the blood. If there is any difference in the one-gram rises, the highest follows the largest dose. Ten days elapsed between the two experiments and the diet was increased in that time from 1100—1500 calories, so that it cannot be expected that the proportionality of the rise will be so accurate as we have found it before.

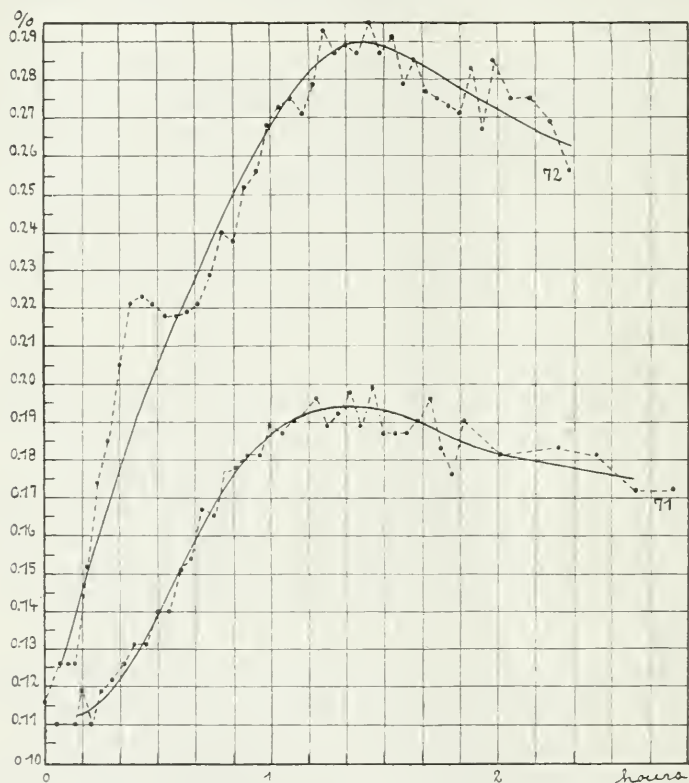
The case must be considered as a grave one. But although in the here mentioned severe and rather severe cases of diabetes it has not been possible to demonstrate any residual power of acceleration, or any restored by hospital treatment, and even though it must be taken for granted that it cannot be found or brought into action in the slightest degree at a blood sugar concentration below 0.3 % in the severe cases, it seems probable that there must be milder cases where an acceleration can be detected.

At the end of the section on normal persons we have already seen a case where the optimal blood sugar concentration for accumulation was higher than normal. The form of the rise until acceleration began was of the diabetic type with always the same one-gram rise, and a proportion between the total-rise and the size of the dose. This shows that we must not let ourselves be beguiled into diagnosing diabetes solely because there is a proportion between the dose and the total-rise with the smaller doses. At any rate the person investigated did not exhibit any symptom on which, with our present knowledge, we could diagnose diabetes. The subjective symptoms were

absent and I never found her fasting blood sugar increased. The future must decide whether she was a case of developing diabetes.

We shall now see a case of mild but so far definite diabetes, as the fasting blood sugar was frequently found to be increased at the hospital and she had had subjective symptoms of diabetes at home where she had also had a lot of sugar in the urine.

Diabetic no. 13.



Administration curve no. 71: 35 gram glucose in 160 c.c. coffee.

" " 72: 58 " " " " " " " " (1/2)

### Diabetic No. 13 a, M.C.

A woman of 42 married to a merchant. Height 167 cm.. Weight on admission 90 kg., on discharge 86,5 kg. Admitted 31. VIII. 22.. Discharged 7. X. 22.. No diabetes or other metabolic disease in

the family. Previously healthy. Had 5 children, after the first child her weight increased continuously from 90 to 100 kg.. A year and a half before admission the following symptoms started: polyuria, frequent micturition, pruritus vulvae, weakness of sight, but no polyphagia or emaciation. Glycosuria found, a couple of months before admission; said to have been 7 % when she was at home.

The patient was put on a diet in which the carbohydrates were restricted to 10—12 slices of gluten bread daily. On admission there was no glycosuria nor did any appear during the whole of her stay in hospital. The fasting blood sugar was on one day 0,16 but otherwise varied between 0,11 and 0,13, never being found under 0,11, but frequently a little over 0,13. No acidosis. Diagnosis at the hospital, diabetes mellitus, adiposity. On 1. IX. the patient was put on 1675 calories, of which 365 were carbohydrates, 390 protein, and 920 fat. On 15. IX. the fat was reduced to 520 calories but the next day in recompense for this she received an increase in the carbohydrates and proteins up to a total of 525 calories of the former and 410 calories of the latter, 1455 calories in all. This diet was adhered to until she was put on full diet minus sweet things, 2 days before discharge. On 12. IX. she received, on a fasting stomach, 50 gm. of glucose in 100 of water, and on 22. IX. 80 gm. glucose in 160 coffee. The curves are not given because they were badly determined, the first time because there was too long an interval between the samples, and the second time because it was not known for certain that the top has been passed when the sample taking was started. But the figures are useful as an indication of the minimal rise.

After the dose of 50 gm. glucose the blood sugar rose to at least 0,24 from 0,13, and Lohnstein's fermentation apparatus gave 0,1 %. The patient had therefore progressed over the threshold. After the dose of 80 gm. glucose the blood sugar rose from 0,119 to at least 0,23 without glycosuria. The examination of the urine was continued several hours after the taking of the blood samples was finished. We must therefore assume that the blood sugar did not rise quite so high after 80 gm. as after 50 gm. If we now assume that the 0,24 % was actually the highest point on the 50 gm. curve then the rise after the 80 gm., must have reached about 0,29 %, the diabetic rise rule

being granted, even if we reckon with the lowest starting point on this curve. The absence of sugar in the urine however shows that the blood sugar can scarcely have reached 0.24 % after the dose last referred to, which the curve also showed in the  $2\frac{1}{2}$  hours it was followed. We must therefore allow that this patient had at least some of her acceleration power left.

It was beyond the scope of this work to proceed further with the study of the milder cases of diabetes and the unclassified glycosurias, although it looks as if it might perhaps be worth while to investigate them on the basis of the present experiences with regard to the undoubtedly diseased and the undoubtedly healthy.

### Summary.

(1). With repeated doses of glucose in diabetes the blood sugar exhibits a gradual increase in the difference between the highest and lowest points of the smoothed-out administration-curve (the total-rise) which is proportional to the increase in the size of the dose. The total-curve obtained from the smooth curve determined by the numerical values of the total-rises, is therefore a straight line. The size of the one-gram rises is irregular just after a fasting day. At other times the rise per gram administered is the same in definite periods, then the condition is said to be stationary. With regard to the transition from one stationary condition to another, see below.

(2). In mild diabetes cases some power of acceleration of the removal of glucose from the blood stream may be retained, which is active at a hypernormal optimal blood sugar concentration. In the more severe cases no power of acceleration was demonstrated, and there was hardly any in the presence of less than 3 % blood sugar during the glycosuric period. But it cannot be denied that some power of acceleration might perhaps have been restored in the aglycosuric period in some of the persons investigated. The optimal accumulation percentage would in such a case have been above 0.20—0.25—0.29 %.

(3). A fall in the rise per gram administration may occur when the glycosuria is made to disappear by limitation of the diet, or when the fasting blood sugar is kept at the normal



height for some time, in other words a fall in the one-gram rise appears to be attended by an improvement in the organism's condition. On the other hand it must be assumed that an excessive diet leads to an increase in the one-gram rise.

### **The Rise of the One-gram Curve after Fasting and when the Glycosuria has Disappeared.**

A higher rise of the blood sugar curve for the same dose when the person has fasted, seems to be a well known and general phenomenon both in animals and man. The length of time which must elapse after the last meal before the higher rise can be shown to exist is not definitely agreed upon. Bang (1) asserted that his rabbits had to fast for more than 24 hours; Staub (44) states that when more than 10 hours have passed after a meal rich in carbohydrates has been consumed, the rise after a dose of glucose will increase on account of absence of a »Bahnung« in the carbohydrate metabolism in man. In the diabetics examined here a rise has also been found in the one-gram curve after fasting or after a corresponding their metabolic power calory-poor diet, but it is not constant and does not always occur in direct response to the day of fasting, as we should expect if this was the only cause. The conditions are irregular.

What is interesting here is not so much to demonstrate the rise itself as to give an idea of its possible dependence on the transition from the glycosuric state to the aglycosuric state and the influence of this transition on the one-gram rise with regard to the application of the latter in estimating changes in the diabetic's tolerance.

The experiment on 7.XII. in the diabetic no. 7 shows that there is a sudden increased rise in the blood sugar after a fasting day which must be taken to be in some way or other dependent entirely upon this factor.

I will cite the explanation given by Staub (44) of this phenomenon, and then see if it also affords a possible explanation

of our other cases. He asserts that not only fasting but meals poor in carbohydrate or anything which causes a reduction of glycogen in the body, e.g. work, produces a depression of the power of assimilation of carbohydrates. As an indication of this he cites particularly the higher rise after administrations of carbohydrates during carbohydrate hunger. When we give a dose of carbohydrate he believes we produce a »Bahnung« in the organism for a subsequent dose, so that the assimilation takes place more easily and the rise is consequently less. Staub thinks that the carbohydrates themselves help the formation of ferments which are necessary for their assimilation. As regards an influence of the carbohydrates the interpretation given here of the cause of the acceleration based upon the insulin investigations fits in well with this. He points out also that this has a practical significance, as it teaches us that we must not make a function test in a diabetic immediately after a fasting day, for then we should not get the correct impression of the individual's tolerance. After a fasting day we ought first to give small amounts of carbohydrate and then determine the tolerance.

If we now return to our patients, keeping this explanation in mind, we observe that diabetic no. 1 practically had no carbohydrate after the 2 days' fast before she received the first dose of glucose. In spite of this there is no increased one-gram rise, in fact it is, if anything, smaller. And later on, when she gets more carbohydrate the height of the rise remain quite steady instead of, as might be expected, becoming still less. We now have to reckon with the possibility that the so-called »Bahnung« might be maintained by the 500 gm. of cabbage, boiled three times, which our patients usually received on the fasting day to relieve the pangs of hunger. This is however a rather far-fetched assumption since she has under all circumstances received a diet very poor in carbohydrate and nothing more was indeed desired. Moreover those of our patients who actually show higher blood sugar rises for a dose of carbohydrate after a fasting day also received this 500 gm. of greenstuff the not very large carbohydrate content of which was previously reduced by the repeated boiling.

In diabetic no. 2 there is no certain increase in the one-gram

rise in the experiment on 12.IX., two days after his fasting day. It must be admitted that in the two days that elapsed he received a certain amount of carbohydrate which might be expected to have effected the »Bahnung«. So far so good, but although he received the same amount of carbohydrate on 12.IX. and also the 20 gm. glucose employed in the experiment, we see in the experiment on 13.IX. that the one-gram rise was increased, and this increase was maintained. In diabetic no. 6 the one-gram rise is seen to be increased on the fourth day after the fast, although he was put on 211 calories in the form of carbohydrates, and the diet besides contained 1680 calories. 17.XI. the rise is lower on a diet of 311 calories in the form of carbohydrates, but afterwards the one-gram rise falls further although the amount of carbohydrate remains unchanged and the amount of fat and protein rises.

If we look at diabetic no. 7 we find the previously mentioned condition with the greatly increased one-gram rise after the fasting day, 6.XII., but this is the only case that could be assumed to be a direct consequence of the fasting day. In the first experiment 2 days after the same patient had fasted we see on 17.XI. a one-gram rise at least just as low as in the glycosuric period, while next day there is a very large increase in the rise without any reduction whatever in the carbohydrate. The starting points for the experiments after the 2 fasting periods was in both cases normal blood sugar so there is hardly any question that the organism the first time was more particularly flooded with sugar which could have induced a »Bahnung«, than the second time. Lastly diabetic no. 10 shows a rise in the one-gram curve after she had become free from sugar without having a real fasting day, and her carbohydrate was only reduced to 145 calories a quantity which can hardly be regarded as being too little for her metabolism.

Although Staub's explanation of the mechanism for setting in motion the sugar metabolism is perhaps correct, it does not seem possible to employ it in the phenomena we are dealing with here.

In the case of diabetics it cannot be maintained that every fasting day must be followed directly by an increased rise in the blood sugar, nor that the prolonged increases in the one-gram rise which we have repeatedly seen after a patient has

become free from sugar, must be ascribed to the fasting day. It seems more reasonable to assume that these rises in the one-gram curves which occur without a fasting day, but appear after the organism has become free from sugar although not always the very first day after, must be attributed to phenomena which are connected with this transition from glycosuria to aglycosuria, phenomena which stand in relation to the fast, in so far as only a reduction of the calories can bring about the aglycosuria.

It is an obvious conclusion that the lower one-gram rise during glycosuria is caused by the organism's power of storing sugar being more effective at a higher blood sugar concentration although as we have seen it does not signify the appearance of the power of acceleration. With the lower blood sugar during aglycosuria we might then consider that the storing capacity was smaller and the one-gram rise therefore larger. It cannot be excluded that something of this kind may happen but in such a case the improved storing capacity must appear suddenly when the blood sugar concentration, which represents the threshold, is exceeded, since we do not see decreasing one-gram rises in the aglycosuric condition solely because the blood sugar, with which the experiment started, is higher. The condition found in normal persons shows that sudden improvements in the organism's power of removing the excess of sugar may occur when the blood sugar concentration has reached a certain height, but this cannot be the only explanation of what happens in diabetics, because we did not find the one-gram rise lower in all our diabetics in the glycosuric stage; diabetic no. 1 forms an exception. We can naturally imagine that there are cases of diabetes in which not even this power of self-protection against the high blood sugar rise is retained.

There is still a possible explanation left of the lower one-gram rises during glycosuria, namely that the organism rids itself of some of the sugar by elimination through the kidneys. If we subtract the amount of excreted sugar from that taken in and calculate the one-gram rise entirely from the differences found, we sometimes meet with just as high or a higher one-gram rise than in the aglycosuric stage. We must therefore presume that the organism during the period in question only

excretes sugar absorbed from the intestine, which is perhaps not unlikely, but the facts do not always agree and are not so thoroughly investigated as to enable me to enter into further details. But even if we can imagine these possible explanations of the alteration of the one-gram rise when the glycosuria has come to an end, they do not afford any explanation of the irregularities found in direct connection with the freedom from sugar. These irregularities must remain unexplained for the present. It seems however reasonable to follow Staub's advice and avoid the very first days after fasting in tolerance estimations.

### Summary.

The one-gram rise may be increased or decreased when glycosuria disappears. The cause of the increase is supposed to be, partly, that the organism's high one-gram rise during the glycosuric stage is partially masked by the excretion of sugar by the kidneys, and partly, that the carbohydrate metabolism really works better at the high blood sugar concentration at which the administration takes place. The cause of the decrease is supposed to be that the organism has passed to a better condition from a worse condition in which it has not been in a position to avail itself of the extraordinary supports so well as other organisms have.

---

## The Results Relating to the Diabetics' Tolerance and the Possibility of a Function Test.

By a diabetic's tolerance is usually understood the amount of bread he can daily consume in addition to his other food without getting glycosuria. The glycosuric condition, according to all clinical experience, is unfavorable to the patient although it undoubtedly plays an important part whether it is a question of continuous glycosuria or transitory alimentary glycosuria. The glycosuria itself however is hardly dangerous which is proved by the experience of renal diabetes which I am completely ignoring here. What it depends upon is rather the abnormal condition in which the diabetic organism finds itself and of



which both the increased blood sugar and the excretion of sugar are the expression.

The principle of the diabetic rise which has been discovered shows that the tolerance is dependent upon the three things:

- (1). The height of the threshold.
- (2). The height of the fasting blood sugar.
- (3). The one-gram rise (for bread).

The higher the threshold is and the lower the fasting blood sugar and the one-gram rise, the more bread we can give the patient before he excretes sugar. This shows us what should be the goal of our treatment. The threshold cannot be influenced by any known means and it is therefore the other two factors which must be attacked.

The fall in the fasting blood sugar alone will however only signify a kind of symptomatic improvement, as the organism's power to remove the sugar from the blood is not bettered. As long as the one-gram rise is unchanged it is a matter of a simple rule of three, to calculate how much ground has been gained for the tolerance, by degrees, as the blood sugar falls, or how much has been lost when it rises. The question of a really improved tolerance lies solely in the possibility of diminishing the one-gram rise, in the milder cases also in whether the acceleration power can be put into action at a blood sugar concentration which lies below the threshold. With the definition of tolerance given, an acceleration power which only becomes active at a blood sugar concentration which is above the threshold cannot be taken into consideration in a determination of tolerance. Although the possibility of the presence of acceleration at higher blood sugar concentrations has only been superficially investigated during the aglycosuric stage in the diabetics dealt with here, there can hardly be any doubt from the investigations that such was not present below the threshold. We will therefore neglect this question for the present. In diabetic no. 1 an undoubted fall in the one-gram curve was seen as soon as she became free from sugar. It must therefore be assumed that in the case of certain diabetics a genuine improvement takes place, in that they have become free from sugar. Perhaps such a tolerance improvement occurs (which in itself also falls outside the limits of the definition) more frequently than it is demon-



strated, if we may suppose that a higher one-gram rise can be masked by an excretion of sugar through the kidneys.

In numbers 6, 7, and 8 (the last admission) there was an indication that the one-gram rise can fall when the fasting blood sugar can be kept normal for some time. In those patients where the blood sugar did not become normal there was no fall of the one-gram rise. In diabetic no. 9 an increased one-gram rise occurred when he got glycosuria and his condition got worse. The stationary conditions are therefore the glycosuric and the aglycosuric with increased blood sugar, as well as after a certain time on a definite diet, probably the condition with normal blood sugar, as it is not likely that we can continue to diminish the one-gram rise.

According to this a diabetic's condition (measured by the one-gram rise) is getting worse when glycosuria appears, and is improving when his fasting blood sugar can be kept normal for some time. Only the latter contingency has any importance in the question of tolerance as it is here understood.

There are however certain cases of diabetes, for example, those with a rather low threshold, where a little sugar in the 24 hours' urine has not the same serious significance as in others. Moreover the diabetic's tolerance also depends upon his other food. As a function test for comparison with other cases, a tolerance determination of the above kind is therefore not a good one.

In the numerical value of the one-gram rise estimated in the same stationary condition, it seems to me, we have a more comparable expression of tolerance in general without any direct connection with glycosuria. Together with this figure we ought to have a statement of which the stationary condition is and whether the patient has been treated or not. For the above-mentioned reasons, to make determinations of the rise during the glycosuric stage is scarcely to be recommended unless the patient cannot be rendered free from sugar, but then it must be remembered that it is probably a minimal value we obtain, although it may be a maximal one. An investigation in the aglycosuric stage moreover has the advantage that we can simultaneously make a tolerance determination in the old

sense, a function test with respect to the one-gram rise, and lastly a threshold determination.

For the purpose of comparison with investigations from other sources, and between one's own investigations carried out at different times in the same individual, and between different individuals, it is advisable to use chemically pure glucose. In order to save blood sugar curves in determining the tolerance to bread or the error in the dose on account of no blood investigation, we can once for all determine the relation between the blood sugar rise after glucose and after bread employed in any given institution. Experience has shown that the same uniform one-gram rise occurs after consuming white bread as after glucose. It is true however that it is not certain that the relation between the rise after glucose and after bread is always the same in different persons, but as the dose of bread in the clinic is not to be calculated so that the rise approaches too near the threshold, a single determination most likely suffices. Furthermore, experience seems to show that the blood sugar rise is not so high after a definite dose of bread when other food is given at the same time, as when the bread is given alone on a fasting stomach, which makes the possibility of error still less.

In the case of a diabetic one then desires to obtain information, (1) about the threshold, (2) about the one-gram rise after a dose of glucose, and possibly (3) about the acceleration power. From (1) and (2) follows (4) bread tolerance. Apart from the mildest cases the estimation of the acceleration power will not be of importance in the determination of (1), (2), and (4).

When the patient has become free from sugar he is put on a mixed calory-poor diet of about 1000 calories for some days so as to be sure that the glycosuria does not return. Afterwards the fasting patient is given 10—20 gm. glucose. We must here be guided by the patient's symptoms. The first four or five samples are taken at intervals of a couple of minutes, and then every 5 minutes. From the administration-curve so obtained the smooth curve is drawn, and we then have the total-rise and the one-gram rise. If no acceleration power is discovered in the patient, from this one total-rise alone and the zero point of a coordinate system we can construct the diabetic's total-

curve, which is a straight line and therefore determined by two points. This curve may be of importance in the estimation of subsequent doses as we shall see below.

With several doses we can determine the threshold in the ordinary way, which is always important because we wish to keep the blood sugar within a rise zone lying below it. But it does not come into consideration in the ordinary function test which only deals with the one-gram rise and which must be looked upon as a kind of inverse expression of the power of hormone production.

Lastly, by means of a single large dose we can determine the presence of any possible residual acceleration power. At first sight it does not appear probable that a diabetic should be entirely devoid of this power although it might perhaps only become active in connection with a fasting blood sugar above 0.3 %. The present investigations have shown that the optimal blood sugar concentration, if there is one, must be as high as this, at any rate in many cases, so long as there is glycosuria. But the experiments in the aglycosuric periods have, only in one individual, been made with such large doses of sugar that the important question could be completely decided whether a power of acceleration which comes into action at a blood sugar percentage between 0.20 and 0.30, can be created by treatment. In the case examined such was not the case (number 13). In a number of the other more severe cases it has been shown that this only could take place at or above 0.24—0.28 %. In number 13a an acceleration power was found but it is not known that it was not present before the treatment was started.

Even if an acceleration power is retained at a blood sugar percentage over 0.30, it seems to be of no practical importance to the clinician. In determining the acceleration power or the absence of it, we need therefore only give a quantity of sugar which drives the blood sugar up to 0.30 %. When one has first determined the total-rise with a smaller dose, one can, on account of the proportionality which obtains in the relations of the diabetic's rise, calculate the dose that must be given to drive the blood sugar up to this height if the relations of the diabetic rise are valid so far. If the total-curve is constructed the size of the dose required can be read from it. If a direct proportion

is found between the two total-rises and the respective dose, then deficient acceleration power is proved to exist in the region investigated. If the total-rise in the last curve is relatively lower than in the first, then the patient must have retained some of his acceleration power. We can now estimate this by means of several doses, or stop here, according to requirements.

All the determinations at first seem quite impracticable even in a well equipped hospital department. In practice however we can simplify the whole technique considerably. Determination of the blood sugar curve after one small and one large dose can still hardly be escaped from, if it is desired to get a complete insight into the patient's condition. But the determination of the threshold which need not be too accurate can be made much simpler by availing ourselves of our knowledge of the principle of the rise. By means of a known one-gram rise and a given amount of glucose, with a certain fasting blood sugar, we can calculate to what extent a diabetic's blood sugar must rise after this dose. We do not therefore need to make more series of blood sugar estimations in order to determine the threshold that are required for a single administration curve. The remaining determinations can take place by repeated doses in which it is only necessary to demonstrate the sugar percentage in a blood sample taken immediately before the dose is given, and the presence or absence of sugar in a sample of urine passed a couple of hours after the dose. There is however the inaccuracy that in these experiments we have neglected the small oscillations which are important in connection with the excretion of sugar in the urine. In the threshold determinations in which we only examine one urine sample passed a couple of hours after the dose which is the best method, it will always be questionable whether we get glycosuria or not with a transgression of the threshold of quite short duration. Probably a threshold determination in diabetics rests upon a more uniform and comparable basis when it is made by means of a smooth curve. This should therefore undoubtedly be preferred even though it means that the threshold will be estimated too low. The threshold determination however is never carried out quite accurately except perhaps accidentally. By taking the highest point of the administration curve as the basis the threshold

will usually be determined a little too high, which there seems no reason for preferring. It is only a question of shifting the two limits between which the threshold can be determined to lie, a little way. In practice the determination is undoubtedly sufficiently good.

### Summary.

(1). As a function test for diabetics it is proposed to use the determination of the one-gram rise and the acceleration power after the administration of pure glucose.

(2). As a general measure of the diabetic condition it is proposed to employ the numerical value of the one-gram rise measured by glucose administration during the aglycosuric period, e.g. shortly after the glycosuria has disappeared, but not the very first days after, or perhaps better at the end of the treatment. It must be stated in which stationary condition the determination of the one-gram rise has taken place (normal or increased fasting blood sugar, before or after treatment).

### Function Test in the Unclassified Glycosurias.

In the unclassified glycosurias the object must be to determine the individual's total-curve in order to find out whether the principle of the rise is normal, diabetic, or to which of these two it approximates most nearly.

As time goes on experience must teach us how far in the intermediate zone the healthy and diseased regions extend. The limit may well be uncertain as it is probably not only dependent upon the power of accumulating carbohydrate or the principle of this, but also on the individual's habits, to what extent a less favourable carbohydrate metabolism will make its possessor a diabetic or not.

We must first of all be clear that the demonstration of a diabetic rise-principle alone does not under all circumstances justify us in diagnosing diabetes when the rise after administration is small. As stated, it is not excluded that even a completely normal person may exhibit such a rise with a very small dose



although it is difficult to demonstrate it because of fortuitous variations in the organism's condition.

If we give such large doses that the total-rise of the blood sugar reaches 0.3 % without any sign of acceleration we can probably diagnose diabetes even though the subjective symptoms are absent and the fasting blood sugar normal. But whether such a combination can occur it not yet known. As a rule it is a question of how much and in what manner the acceleration power is diminished, such as may be imagined to take place in the ways described in the section on the rise in normal persons.

It appears that for these two objects, namely to drive the blood sugar up to 0.3 % or to demonstrate an acceleration power, below this percentage we must use rather larger doses to get a certain result. It will therefore be wise, after such a dose, to advise the patient to fast for the rest of the day if one is not certain that his blood sugar has again become normal before he departs home. Prior to the main test there must naturally be a determination of the patient's fasting blood sugar to decide whether the diagnostic function tests is not superfluous.

Sometimes with a smaller dose and a single test we can easily ascertain that the person's sugar metabolism is not normal. But the aim must be as stated, to determine the acceleration power or how far the diabetic form of rise extends, and a dose of 100 gm. is therefore suitable for the first dose except in persons with digestional disturbances. As mentioned 58 gm. glucose was given in a single case of severe diabetes without deleterious effect on the disease being detected, and so with the above reservations as regards the limitation of the diet afterwards, the 100 gm. will surely not be dangerous for the individual as regards the producing of diabetes.

If it were so several diabetes cases were undoubtedly seen in direct response to excessive consumption of chocolate and other sweet things. A greater hindrance seems to me to be that some persons feel so ill after the dose. What we see is certainly only ordinary nausea in a more or less acute degree, and when it is not a question of very large doses the indisposition in my experience is quickly over. It may be mentioned in this connection that a dose of 400 gm. glucose was also tried in a female



case. But although she was tall and weighed about 75 kg. she could not overcome the nausea produced for more than half an hour, then she vomited the sugar. This experiment however shows that there is no direct danger in taking so much glucose. The symptoms in the last case were the following severe nausea, a feeling of complete powerlessness, sweating, headache and drowsiness. With the smaller doses given to the females the symptoms were milder and transient, or entirely absent.

After the result has been obtained from the first curve we can then continue with a larger or smaller dose according to circumstances, and we can continue to produce more curves or stop here, depending upon how much we wish to see. If the person shows no blood sugar rise in the smooth curve that exceeds about 0.18 % it is assumed the person is normal. So far everything can be determined by a single dose in such an individual if one immediately begins with a dose of 200 gm. As the persons who offer themselves for investigation usually have not an absolutely normal rise, this dose does not seem to be the most appropriate to use when the above mentioned unpleasant symptoms are taken into consideration. Naturally it would be more cautious to begin with 50 gm. but it also gives more trouble. Two administration curves are the least we can use for a total-curve in non-diabetics as it requires at least three points to draw it with. The third point is then the zero of the coordinate system. If we decide to give sufficiently large doses it will certainly be adequate for diagnostic purposes. As stated the two points represent the numerical value of the total-rises in the administration-curves, which should be determined by drawing the smooth curve, small oscillations being ignored. The total-rise is the difference between the lowest and highest points of the smooth curve. A sample every 5 minutes will be sufficient for that administration curve by which the total-rise is determined. But the first 4 or 5 samples after the dose ought to be taken every second or third minute and with respect to the fasting oscillations more attention is paid to the first sample after the dose than to the fasting sample before it.

In the threshold determinations a sample every five minutes is also sufficient but it must be remembered there that the small

oscillations are important, so that the curve's rise should perhaps be estimated by its highest point determined in the single analysis. (About diabetics see p. 166).

Finally it must be stated that all the doses ought to be given on a fasting stomach for the results to be comparable, and the fact must be borne in mind that disturbances in carbohydrate metabolism may be transitory. When we should limit the diet on the basis of the results obtained, must for the present be a question of judgment.

The investigations for determining the rise must be made on capillary blood in view of what was previously said about the difference between it and the vein blood during administration. It has been asserted that blood sugar determinations should be done in plasma instead of total blood. From what has already been said this plasma must be obtained from capillary or arterial blood, which, at any rate at the present time cannot be done on account of the large numbers of samples required.

It seems doubtful whether we should accomplish more in determinations of the rise if we used plasma instead of total blood. There will be a little more to say on this question also in connection with threshold determinations when the distribution experiments in the last section of this work are recorded.

Regarding the function test employed by Jørgensen and Plum, these two authors have begun to some extent at the opposite end of where the present investigations have started. They have obtained conditions under which the accumulation of sugar takes place at a blood sugar percentage which is certainly in all cases above the optimum if such is present. It seems to me incontestable that if a person with a high optimal blood sugar percentage receives 20 gm. glucose for storing at this favourable concentration, the removal may have to take place so rapidly that he may simulate a normal person in this respect and the function test will have mislead us on an important point. As previously stated it may compromise the test, that direct passage through the liver is excluded. The above mentioned condition however may be more important as the rôle of the peripheral tissues in sugar accumulation seems to be so extraordinarily great. It is by no means to be concluded from this however that the liver can be neglected in this connection,

because it is not certain that the liver does not direct conditions after administration, just as it seems to maintain the status quo during fasting.

### Summary.

As a function test for carbohydrate metabolism in the unclassified glycosurias a determination of their acceleration power by means of glucose administration and construction of the total-curve are proposed. The size of the dose must generally not be too small as the search for the acceleration power must extend to a blood sugar rise of 0.3 % since it has been shown that the optimal percentage may be higher than normal and the small doses may give ambiguous results.

## SECTION III

### **The Distribution of Glucose between Plasma and Blood Corpuscles.**

As was stated in the first section of this work, local conditions seem to be able to affect the value of the blood sugar in the ear blood as obtained by an incision in the lobe of the ear and extraction by slight pressure. It was inquired what causes might account for this, and among others was suggested a different distribution of blood corpuscles and plasma. For this to have any influence it had to be supposed that the concentration of sugar in the blood corpuscles and plasma was unequal. Reports on the distribution of blood sugar were so conflicting that it appeared to be necessary to undertake fresh experiments before one could adopt one or other of the views put forward.

In 1919 a considerable work by Ege (8) on the distribution of glucose between blood corpuscles and plasma appeared, in which the author gives an account of the most important papers in this field, and therefore, for the older literature, the reader is referred to this work. Ege concludes that a number of the earlier results must be fallacious as they are quite incompatible with one another, but he gives up to decide which of them, because such a work is rather meaningless and can usually only rely upon conjecture. Ege himself finds a distribution ratio of about 70 % in the case of man.

But the question does not appear to be settled even with this work. Falta and Richter-Quittner (12, 13), Brinkman & Dam (5, 6), Brinkman & Creveld (7) have produced works which maintain the view that there is no sugar at all in human blood corpuscles in the organism. Ege (9), again, and Hagedorn (22)

in Denmark controvert this conception. Parnas & Jasinsky (42) express great mistrust of Falta's & Richter-Quittner's work, and in their results they agree with the American authors, Folin & Berglund (15) and Hsien Wu (48) who find about the same sugar concentration in blood corpuscles and plasma, but most frequently a little more in plasma. Ege & Hagedorn constantly find most sugar in plasma. Fitz and Bock (14) have published investigations on 7 normal persons and 9 diabetics. In 3 of the normal persons the same sugar concentration was found in total blood and plasma; in 2 cases there was more in the blood corpuscles, and in 2 there was more in the plasma. The differences are rather large. In diabetics they constantly found more sugar in the plasma. Brann (4) in 16 examinations has also constantly found sugar in the blood corpuscles.

The bulk of opinion seems therefore to be in favour of the view that the blood corpuscles also contain sugar, but it would naturally be better if we could find out where the mistake was. Unfortunately I lack the qualifications for criticism of the methods employed and I must restrict myself to contributing to the discussion by my investigations.

The object of the distribution investigations was, as mentioned, to elucidate the conditions in the organism and it was thought that this was best attained by making a point of examining, as quickly as possible after evacuation of the blood, and by avoiding all external foreign action on the blood by any kind of addition. The blood was received into a paraffined vessel and immediately centrifuged for a short time in a high velocity centrifuge. The same method of procedure for obtaining material was employed by Folin and Berglund, and Creveld & Brinkman, who obtained incompatible results so far by the same method.

## The Persons Investigated and the Arrangement of the Experiments.

The persons investigated were partly healthy individuals corresponding to the previously given definition, the majority of whom came from private practice but a few were admitted to the hospital, and partly diabetics from the hospital and



private practice. For single punctures the individual walked to the laboratory; for repeated tests after administration, or if the patients were not up and about, they lay on a stretcher during the experiment as in the previous investigations. The puncture was usually made in the arm vein with the arm hanging down and sometimes while the patient clenched his fist but without the application of a tourniquet. The puncture was made with a coarse morphine injection needle in connection with a paraffined glass tube into which about 3 c.c. were drawn. The blood was then shaken in a similar paraffined tube, 2 c.c. were poured into a centrifuge tube and of the remainder 4 samples were pipetted into the precipitating liquid while the centrifuging was attended to by an assistant. Between each withdrawal the blood was shaken again. The centrifuging lasted a minute at a speed of 3000 revolutions a minute, then the current was cut off from the centrifuge after which it ran for another minute before it was stopped. The plasma was now pipetted off and also divided into 4 samples in the precipitating liquid. Sometimes it was not possible to obtain so many samples, which is indicated in the tables. From the time of starting to withdraw the blood, which was noted with a stop-watch, till all the blood was distributed in the precipitant and the plasma separated an interval of 3.5 to 4 minutes usually elapsed. The whole procedure even including the distribution of the plasma usually took 6 minutes. Sometimes however it lasted 7 to 8 minutes, but never over 10 minutes.

As hirudin could not be procured, haematocrite determinations of the blood volume were not done. I availed myself therefore of the fact that in normal persons and most of the diseased ones there is a rather close relation between the haemoglobin percentage and the cell volume percentage, which was shown by Gram (20).

Norgaard & Gram have investigated this question with a haemoglobinometer, adjusted to 100 % corresponding to 5 million normal red corpuscles and about 18.5 % oxygen capacity (41). With this they found the ratio  $\text{Hb \% / vol \%}$  was, on an average, 2.33, which value is used in my work as the haemoglobinometer (Autenrieth) was adjusted to this. Cell volume determinations were made in this manner after the first puncture



in each person, usually with the same sample of vein blood that was used for the sugar tests. On repetition of the experiments on the distribution of blood sugar the same value for the volume was employed, since a few per cent difference in the haemoglobin percentage, which perhaps might be expected to have taken place, would only affect the distribution very slightly. Neither were the volume determinations repeated after an administration.

### Distribution in Fasting Persons.

The results of 28 punctures in 27 healthy persons will first be given. Only nos. 30, 44, and 34 were taken into the hospital (for observation).

The values in the table are usually determined from 4 analyses in the case of plasma and whole blood. The mean deviation of a single analysis due to uncertainty of the method is found to be  $\pm 0.002$ , and for each of these values it is therefore  $\pm 0.001$ . The mean deviation of the distance between two values is  $\sqrt{(\text{the mean deviation of one})^2 + (\text{the mean deviation of the other})^2}$ , therefore in this case  $\sqrt{2} \cdot 10^{-3}$ . All deviations due to the uncertainty of the method must therefore practically speaking be less than 3.0,0014 i. e. 0.0043 or approximately 0.005. In these experiments it is however not excluded that the uncertainty is sometimes greater than usual because the greatest amount of attention was concentrated on working as rapidly as possible. In consequence of this rather big deviations are sometimes observed between the results of the single analyses, which is especially striking in the diabetics, to which we will return later.

It is seen however from the table, p. 22, that the values of the plasma and whole blood lie within a mutual deviation of less than 0.005 in 24 out of the 27 punctures. In these cases no certain difference between the distribution of blood sugar in plasma and blood corpuscles has thus been proved, and if there has been any, it must have been very slight. It follows from this that the variation found in the distribution ratio calculated from these values ought only to be attributed to the uncertainty of the method. The distribution ratio B/P gives the relation between the sugar concentration in the blood corpuscles

Table of the Distribution in Fasting Healthy Persons without any  
Recognised Diabetes in the Family.

Normal Person No.	Table No.	Sex	Age	Cell Vo- lume %	Sugar % in whole Blood	Sugar % in Plasma	Sugar % in Blood cor- puscles	B/P
27 E. F.	104	f.	19	38	0,097	0,097	0,097	100
28 M. B.	105	f.	36	43	0,116	0,112	0,121	108
29 An.	106	m.	20		0,088	0,088	0,088	100
30 P. E. J.	107	m.	30	48	0,110	0,112	0,108	96
	107a	"	"	"	0,110	0,108	0,112	104
31 F. W.	108	m.	28	48	0,095	0,096	0,094	99
32 Po. B.	109	m.	25	47	0,104	0,101	0,107	106
33 Po. P.	110	m.	25	52	0,101	0,095	0,107	113
34 E. J.	111	m.	50	40	0,087	0,089	0,084	96
35 L. H.	112	f.	42	43	0,112	0,111	0,114	103
36 Po. S.	113	m.	25	45	0,079	0,077	0,081	105
37 Po. B.	114	m.	25	53	0,091	0,093	0,089	96
38 C. N.	115	m.	25	51	0,105	0,103	0,107	104
39 E. M.	116	m.	30	44	0,104	0,101	0,108	107
41 Em.	118	m.	20	47	0,086	0,087	0,085	98
42 Fr.	119	f.	30	44	0,099	0,096	0,103	107
43 A. D.	120	f.	38	34	0,099	0,100	0,097	97
44 A. P.	121	m.	30	45	0,107	0,104	0,111	106
45 S. P.	122	m.	23	41	0,098	0,095	0,102	107
46 K. M.	123	f.	40	40	0,096	0,095	0,098	103
87 A. N.	124	f.	21	41	0,079	0,080	0,078	98
88 A. F.	125	f.	23	36	0,086	0,091	0,077	85
89 J. N.	126	f.	20	34	0,098	0,109	0,077	71
92 P. I.	128	m.	32	43	0,106	0,104	0,109	105
93 E. R.	129	m.	28	43	0,108	0,108	0,108	100
94 Mvo.	130	m.	21	43	0,098	0,097	0,099	102
95 Hss.	131	m.	21	47	0,114	0,112	0,116	104
18 G. L.	132	m.	21	46	0,096	0,095	0,097	102

and plasma when the latter is put at 100. In the above 24 cases it varies between 96 and 108.

In nos. 33, 88, and 89 however, the values of the plasma and whole blood are seen to deviate 0.006, 0.005, and 0.011 from one another, which at any rate in the last case lies distinctly outside the above-mentioned boundary. The two first cases lie just on the boundary, and in such cases the experiment would of course be repeated if it is important to find out whether the difference

found between plasma and cell sugar is a reality. When B/P is greater than usual, we may suspect the person of not being fasting, as we shall see later. When B/P is smaller than usual, we may think the same, or that it has a certain relation to a metabolic disease. It will also appear from what follows how well-founded this assumption is.

A third possibility is of course that normal persons, although rarely, may have a distribution ratio as low or as high as in the three last cases, without it signifying anything whatever. With regard to the question that was the primary object of these experiments, we assume, as already indicated, that an irregular distribution of blood corpuscles and plasma in the capillary blood generally cannot account for the local variations in the sugar concentration in the capillary blood in fasting normal persons.

The distribution of sugar in the blood corpuscles and plasma, on the contrary, may affect the uncertainty of analysis of the vein blood from these individuals. In a single experiment I found for instance, that B/P may fall rather quickly after the blood is taken. This observation shows the need of careful mixing of normal fasting blood also, in such experiments, and that we must carry out a distribution experiment as quickly as possible after the blood has been taken if we wish to find the as a rule identical distribution ratios, which the present experiments have demonstrated. The fact that Ege and Hagedorn constantly find a lower distribution ratio is perhaps due to the ignoring of these things if it is not because the blood does not come from a fasting person.

With the oscillation problem in mind the distribution was also investigated in a number of fasting diabetics. Altogether 36 punctures were made in 17 diabetics.

It will be seen from the table, p. 178, that there is practically always a higher blood sugar concentration in the plasma than in the blood corpuscles in diabetics, and the difference is considerably greater than in normal persons. The different sugar distribution in diabetics can therefore make some trouble immediately after withdrawal of the blood in distribution experiments as well as in the determinations of the uncertainty if the blood is not carefully mixed.

Table of the Distribution in Fasting Diabetics.

Diabetic No.	Date	Table No.	Sex	Age	Cell Volume %	Sugar % in whole Blood	Sugar % in Plasma	Sugar % in Blood corpuscles	B/P
59 C. C.	28/5	136	m.	36	42	0,135	0,147	0,118	80
" "	14/6	137	"	"	"	0,144	0,157	0,126	80
60 C. C.	3/3	138	m.	21	49	0,177	0,186	0,157	90
" "	24/3	139	"	"	"	0,205	0,222	0,187	84
" "	31/5	140	"	"	"	0,146	0,154	0,138	90
61 C. N.	16/3	141	m.	21	47	0,226	0,254	0,194	75
" "	22/3	142	"	"	"	0,239	0,256	0,219	86
" "	30/3	143	"	"	"	0,241	0,256	0,224	88
" "	8/4	144	"	"	"	0,217	0,229	0,202	88
" "	22/4	170a	"	"	"	0,223	0,246	0,197	81
" "	5/7	145	"	"	"	0,189	0,196	0,181	92
62 A. B.	11/4	146	f.	59	42	0,167	0,179	0,150	84
" "	26/4	147	"	"	"	0,123	0,127	0,117	92
63 E. P.	15/4	148	f.	15	45	0,289	0,315	0,255	81
64 J. J.	26/4	149	f.	16	39	0,287	0,305	0,269	85
" "	27/5	150	"	"	"	0,121	0,122	0,120	98
" "	22/6	151	"	"	"	0,171	0,177	0,162	92
65 Bl.	3/5	152	f.	63	40	0,169	0,175	0,160	91
66 Cl.	30/5	153	m.	68	38	0,242	0,257	0,218	85
67 H. M.	26/5	154	m.	16	47	0,138	0,140	0,136	97
" "	9/6	155	"	"	"	0,110	0,110	0,110	100
68 Mart.	29/5	156	m.	44	44	0,108	0,106	0,110	104
90 W.	10/10	157	f.	57	41	0,229	0,251	0,197	78
91 H. H.	10/10	158	m.	19	43	0,233	0,254	0,205	81
" "	20/10	159	"	"	"	0,257	0,280	0,226	81
92 M. J.	10/10	160	f.	40	39	0,188	0,205	0,161	79
" "	29/10	161	"	"	"	0,231	0,249	0,203	81
93 J. P. J.	6/9	162	m.	35	39	0,157	0,170	0,137	81
" "	12/9	163	"	"	"	0,173	0,187	0,151	81
" "	16/9	164	"	"	"	0,153	0,164	0,136	83
94 W. C.	16/9	165	m.	55	34	0,233	0,241	0,217	90
" "	25/9	166	"	"	"	0,214	0,230	0,183	79
" "	10/10	167	"	"	"	0,295	0,310	0,266	86
95 M. P.	12/9	168	f.	42	36	0,130	0,130	0,130	100
96 L. H.	20/9	169	m.	63	40	0,170	0,190	0,140	74
" "	25/9	170	"	"	"	0,190	0,214	0,154	72

Furthermore we are also faced with the possibility that diabetic blood may change its distribution ratio after withdrawal as happens in normal persons. In the distribution experiments we really now and then see a rather large divergence between the single analyses, and when this is the case the experiments is naturally of less value.

As regards the question as to whether a different distribution of sugar in plasma and blood corpuscles together with a different distribution of these two components of the blood, may have caused the local oscillations found in the capillary blood, this can hardly have been the case. The difference in the distribution of plasma and blood corpuscles must be large for the relatively slight difference in the sugar content to be able to be so prominent, and it is difficult to imagine that such a distribution could be maintained during the frequent taking of blood samples as occurred here. Besides, the blood of diabetics did not usually exhibit greater oscillations than that of the normal persons examined, which we should have expected if the distribution played any important part.

When we examine the distribution ratio in diabetics we immediately perceive that it is almost always lower than that in normal persons. In the latter B/P was 96 and over, in 89 % of the cases. In diabetics, in only 3 of the 17 first punctures in different individuals was the distribution ratio so high, that is, in 18 % of the cases.

In making the calculations only the first puncture in each person was made use of, because it has been found from repeated punctures in the same person that B/P may change during treatment. Nevertheless B/P is not exclusively an indication of the distribution in untreated diabetics, for a number of the persons investigated were treated with good effect upon their symptoms before the first puncture. We will now examine a little more closely how B/P changes during treatment.

The first in the series, no. 59 C.C., shows the same distribution ratio at the first puncture which took place the day after admission at which time the patient had about 1 % sugar in the urine, no acidosis and a fasting blood sugar of 0.14—0.16, and at the last puncture, when the glycosuria had disappeared, the blood sugar was roughly 0.15—0.16, the number of calories



for the last fortnight having been 2000—2500. There was an improvement in the condition in so far as the subjective symptoms had gone and the glycosuria also, but the condition was unaltered as regards the amount of the blood sugar.

In **no. 60 C.C.** there was, in the first puncture, about 5 % sugar in the 24 hours' urine, sometimes something and sometimes nothing in the morning urine, no acidosis. While the patient was in hospital the blood sugar varied between 0.21 and 0.25 %. The diet for the 10 days contained about 1200 calories. The day before the puncture was a fasting day.  $B/P = 90$ .

He fasted for another day and the blood sugar fell somewhat, but rose again when the diet was raised to 2000 calories, and although the day before the next puncture it was temporarily reduced to 640, he had sugar on that day both in the morning and 24 hours' urine, and the blood sugar was 0.23, that is to say, the same as at the first puncture.

The conditions, judged from the symptoms known seemed to be actually the same at the first and second punctures. There was only slight difference in the administration, as at the first puncture he did not receive any bread, but at the second, he consumed 40 gm. daily, and some more calories represented by some other kind of food.  $B/P = 84$ . At the third puncture the blood sugar was about 0.15—0.17 in the morning. There had been no glycosuria for a long time, and the amount of calories had been about 3000 for some time. Of carbohydrates the patient had 50 gm. bran biscuits and 1500 gm. green vegetables, but no bread.  $B/P = 90$ . The distribution ratio has therefore risen although the calories were increased with the exception of those represented by the carbohydrates which were reduced. The two punctures which showed the same result are distinguished from the third in being made at a time when the patient did not get any bread. The other factors were varying. In the last puncture the increase in  $B/P$  was associated with a little lower blood sugar value. At the first puncture it was also lower than at the second one, but somewhat higher than at the last.

**No. 61 C.N.** The first puncture was made 3 days after admission when there was 5 % glycosuria, acidosis, and the fasting blood sugar was 0.226.  $B/P = 76$ . The second puncture was made the day after a fasting day with a little higher blood sugar, 1 % glycosuria, and acidosis.  $B/P = 86$ . Had had no



bread for the last 4 days. B/P had therefore increased although the blood sugar had by no means decreased, but again in conjunction with a reduction in the bread. During the time that elapsed before the 3 next punctures were made the glycosuria, acidosis, and, for all practical purposes, the blood sugar also were unchanged. A fasting day was ordered now and then alternating with a diet which varied between 1400 and 1800 calories. No carbohydrate was given beyond 1000 gm. of green vegetables and from 15.IV., 50 gm. of bran biscuits. B/P was 88, 88, and 81 respectively. The bran biscuits were therefore added before the last puncture at the same time as B/P decreased. At the last puncture the morning urine was free from sugar. The 24 hours' urine also contained no sugar, or it was found in a quantity of 0.1 %. The fasting blood sugar had fallen to 0.17 to 0.19, the acidosis had decreased somewhat, but both diacetic acid and acetone continued to be present in the urine. The diet consisted of about 2000 calories wherein 900 gm. of green vegetables and 50 gm. bran biscuits. B/P = 92. The condition was improved, judging from the ordinary symptoms, on the calory-poor diet. Simultaneously B/P had increased. The bran biscuits contain about 10 % carbohydrate.

**No. 62 A.B.** The first puncture was made three days after admission. She then had 0.2 % sugar in the urine, no acidosis, and a fasting blood sugar of 0.167. The diet consisted of 1815 calories some of which were represented by 100 gm. bread. B/P = 84. A fortnight later a second puncture was made. There was then no glycosuria and no acidosis, and the fasting blood sugar was 0.12. The diet consisted of 2000 calories with 50 gm. bran biscuits and 1000 gm. green vegetables but no bread. B/P = 92. The condition was improved while the calories had increased a little, but the bread was eliminated. B/P had risen.

**No. 64 J.J.** The first puncture was made 4 days after admission. She was then excreting about 1 % sugar in the urine, there was acidosis and the blood sugar was 0.29. She received the usual observation diet of about 1400 calories, the carbohydrates were represented by 100 gm. bread. B/P = 85. At the next puncture a month later the glycosuria had disappeared, there was no diacetic acid in the urine, but a trace of acetone

was present. The blood sugar in the morning was 0.12. The diet consisted of 1700 calories with 1000 gm. green vegetables, no bran biscuits and no bread. B/P had risen to 98, simultaneously with an improvement in the condition, and no bread was given. The last puncture was made again a month later. There was no glycosuria, but there had been acetonuria in the last few days. The blood sugar was now 0.17 in the morning, the diet consisted of about 1600 calories, therefore not much richer in calories than before. She received as before 1000 gm. of green vegetables, but also 60 gm. of bread daily. B/P had again fallen a little, namely to 92. The condition was a little worse and bread was given.

We now come to one of the patients who shows the distribution ratio which is usually found in normal people, namely **diabetic no. 67 H.M.** The first puncture was made about a fortnight after admission. The fasting blood sugar was then about 0.14, and there was no glycosuria and no acidosis. The diet contained about 2200 calories, with 1000 gm. of green vegetables but no bread. B/P = 98. We here find therefore simultaneously a good condition, increased blood sugar, normal B/P and no bread given. The next puncture was made a fortnight later the day before the patient was discharged. There was then no glycosuria, no acidosis and no increased fasting blood sugar. The diet contained 2600 calories with 1000 gm. green vegetables and 60 gm. bread. B/P = 100. Condition good. Blood sugar normal and B/P continued normal in spite of 60 gm. bread.

**Diabetic no. 92 M.J.** The first puncture was made 3 days after admission. The fasting blood sugar was then about 0.18 %, there was no diacetic acid in the urine and no acetone, but a sugar excretion of 0.3 %. The diet contained 1800 calories including 1000 gm. green vegetables and 50 gm. bread. B/P = 79. The next puncture was made 11 days later, the glycosuria and acidosis had disappeared. The blood sugar had risen to 0.23 and the diet consisted of 1400 calories with 105 gm. bread. B/P = 81. The condition was apparently improved, the number of calories decreased but the consumption of bread was increased. B/P almost the same.

**Diabetic no. 93 J.P.J.** At all the three punctures there was excretion of sugar in the urine, acidosis, and the blood sugar

varied in the mornings from 0.15 to 0.17 %. The diet at the two first punctures consisted of about 1400 to 1700 calories; at the last puncture, about 1500 calories. In none of the periods was bread given. B/P was 81, 81, and 83 respectively. The condition, and B/P were unchanged.

**Diabetic no. 94 W.C.** This diabetic was not reliable as regards keeping to the diet ordered. At the first puncture the sugar excretion was 0.1 %, there was no acidosis, the blood sugar was 0.23, the number of a calories 1900 with 500 gm. green vegetables and 25 gm. bread. B/P = 90. In spite of the high blood sugar there was a relatively high B/P. At the second puncture 0.1—0.4 % sugar continued to be excreted in the urine, there was diacetic acid and acetone in the urine, the fasting blood sugar was about 0.21 to 0.24, the diet consisted of 1500 gm. green vegetables and 25 gm. bread included in a calory value of 2800. B/P = 79. The condition was worse, the number of calories increased, and B/P had fallen. At the third puncture the sugar excretion had risen to about 2 %, the fasting blood sugar was 0.29 % and there was still acidosis. The diet consisted of 2900 calories with 1500 gm. green vegetables, 25 gm. bread and 75 gm. bran biscuits. B/P = 86. The condition was worse in so far as the sugar excretion was increased and the fasting blood sugar had risen but B/P had nevertheless risen a little. This case was the only one where an aggravated condition was associated with a rise of B/P, a rise which however did not approach near to the normal limits.

**Diabetic no. 96 L.H.** In the investigations undertaken in this patient the blood sugar, the sugar excretion, and the acidosis were absolutely unchanged in spite of four fasting days introduced between the two punctures. Up to the first puncture he received 1425 calories, and the day before the last puncture, 1365 calories. The distribution ratios were 74 and 72 respectively. The patient was 63 years old, had gangrene of the foot, and died on 7.X. Unchanged severe condition. Unchanged very low B/P.

**Diabetic no. 91 H.H.** Here also the condition was the same with the two punctures. There was acidosis, a sugar excretion of 2—3 %, and a blood sugar of 0.23 and 0.25. At the first puncture the diet contained 2700 calories and at the second,

2800 with 1200 gm. green vegetables and 100 gm. bran biscuits, and 1300 gm. green vegetables and 150 gm. bran biscuits, respectively. The patient received no bread. B/P = 81 and 81. The condition and B/P unchanged.

There were six persons left in whom single investigations were made. Two of these were patients treated in their own homes, **no. 65** and **no. 90**. Nothing accurate is known about their diet, it is only certain that both were on a very light diet. No. 90 was 63 years of age and the blood sugar had been kept constant at 0.15—0.16 on this light diet. The second patient was 57 years old. Her blood sugar had not been examined before. The first case was considered mild from the statement of her doctor. Her distribution ratio was rather high, namely 91, that is to say at the extreme limits of the range found as normal. The second case had only lasted some months and the doctor did not think the diet had been adhered to. This is therefore a practically untreated case. B/P = 78.

**Diabetic no. 63 E.P.** Was 15 years old. The puncture was made while glycosuria was still present, 4 days after admission. There was also acetonuria, and the diet was the usual observation diet of about 1400 calories, on this occasion with 50 gm. bread. B/P = 81.

**Diabetic no. 66 Cl.** was 68 years old. Puncture the day after admission. The sugar excretion was 3.8 %. There was diacetic acid and acetone in the urine. B/P = 85.

**Diabetic no. 68 Mart. H.** was 45 years old. The puncture was made about 3 weeks after admission. The fasting blood sugar was the normal, there was no glycosuria, and no acidosis. The diet only consisted of 1500 calories with 100 gm. bread. Good condition, small number of calories + bread. B/P = 104, i. e. normal.

**Diabetic no. 95 M.P.** At the time of making the puncture there was no glycosuria and no acidosis but slightly increased fasting blood sugar. The diet consisted of 1600 calories with 1000 gm. green vegetables and 100 gm. bread. B/P = 100. Condition good. Restricted diet + bread, B/P normal.

We will now make an attempt to determine what interconnection exists between the patient's condition and B/P, and

it seems to chiefly turn upon whether carbohydrate is added to the diet or not. B/P can however rise even on the administration of bread when the amount of food besides is so small that we are compelled to assume, from the known symptoms, that the total metabolic processes were spared (see no. 68 and 95), and remain unaltered even if the bread is reduced. But in the main it seems as if B/P will rise, when the metabolism, especially the carbohydrate metabolism is less burdened and fall, if the metabolism is further taxed, especially with carbohydrates. B/P rises and approximates more or less to the normal value when the condition improves, which it does when a restricted diet for a diabetic metabolism is instituted. All the experiments from patients in whom restricted diet was given point in that direction.

If the patient's metabolism can be adequately relieved, B/P can be forced up completely to the normal value, which is observed in diabetic no. 64 J. J. Here the distribution ratio increases from 85—98 while the whole condition of the patient is improved and her blood sugar falls almost to the normal height. It is not that she has recovered in any way. The nature of the rise after administration is typically diabetic with a direct proportion between the total-rise and the size of the dose, tested up to 0.29 % just at this time, and as soon as bread is added to her diet B/P promptly falls again. She is an instance of a severe case of diabetes mellitus where a change of diet may cause a symptomatic improvement. A severe case where this does not happen in spite of a strict course of fasting is exemplified by diabetic no. 96 L. H. where B/P is also observed to be firmly fixed at the low value of 74—72 although there is no question of the consumption of carbohydrates. Between these two extremes lie the possibilities of improvement for all cases of diabetes, and there may be any value for B/P between 70 and 100 for a treated case of diabetes.

It is unfortunate that in the case of the other 3 patients who possess normal distribution ratios no puncture was made in their bad period (nos. 67, 68, and 95). Yet there is no reason to doubt that their high distribution ratios are the result of their hospital treatment. Firstly, it will be seen that a change of such a size can take place, namely in diabetic no. 64.



Secondly, there is evidence that the effect of the requisite calory-poor, and especially carbohydrate-poor, diet is that B/P rises (see nos. 60, 61, 62, and 64). Lastly these three patients were really treated from a fortnight to three weeks before the puncture. No. 67 was admitted with a fasting blood sugar of 0.24, no. 68 with a blood sugar of 0.19 and must therefore be regarded as perceptibly improved, in other words their carbohydrate metabolism has been relieved. No. 95 has had a slightly increased blood sugar throughout but as she is on a diet of 1600 calories, we assume that her carbohydrate metabolism must be relieved, the more because the function test with glucose has shown that she still possesses a certain power of accelerating the accumulation of sugar.

It is presumed therefore that the high distribution ratios found in these three diabetics, which lie within the limits we have found to be most general in normal persons, are due to the treatment, and we conclude: An untreated diabetic has a distribution ratio for glucose between blood corpuscles and plasma lying between 70 % and 90 % independently of the height of the blood sugar in the total blood. With antidiabetic treatment, so far as it consists in relieving the patient's metabolism, particularly the carbohydrate metabolism, this relation may more or less approximate to the normal distribution ratio, independent also to a certain extent, of the height of the fasting blood sugar. It is remarkable that B/P does not vary directly with the height of the blood sugar, which might be expected as the blood sugar as a rule is directly governed by the amount of carbohydrate taken.

It is naturally not improbable that there is a variation zone for B/P, without any direct connection with changes in the patient's condition. The variations observed here are thus looked upon more as pointing in a certain direction than as the expression of established facts.

The uncertainty of the method must naturally not be overlooked, but the variations in B/P seem usually too systematic to be due to this cause, and some of them are also too large.

We will recapitulate the phenomena once more, and it must remain unsettled whether they are fortuitous or not.



B/P can keep its value in an apparently improved patient (59).

B/P retains its value when the limited diet has no effect on the ordinary symptoms (91, 93, and 96).

B/P may fall even though the symptoms are apparently the same, which is probably due to an increase of carbohydrates in the diet (60).

B/P increases when the condition improves which is evident from diminution of the ordinary symptoms; B/P however may rise to the normal value before the blood sugar comes within the normal limits (64, 67, and 95. See also 61 where B/P rises without a blood sugar fall of any importance).

B/P does not appear to stand in any direct relation to acidosis. (64).

B/P rises when the amount of bread consumed is reduced sometimes even though the number of calories is increased, and falls again when bread is given beyond a definite limit which is very variable (64 and 67).

B/P does not rise before a certain improvement in the condition has taken place, therefore not just after treatment is started even if the diet ordered is such that it can produce an improvement in the condition after some time (no. 61, last, and last but one, punctures). The glycosuric condition is not stationary with respect to B/P, as it was found to be in the case of the rises (see no. 61, first till second puncture).

On the whole the facts as regards the low distribution ratio support the conception that it is an indication of a certain failing of the metabolism, in this case, of course, the diabetic. It is not characteristic of the diabetic organism in itself otherwise it could not disappear with treatment.

The idea now suggested itself whether such a failing might occur apart from the diabetic organism. As patients with metabolic diseases other than diabetes could not be procured in sufficient numbers, and as it was chiefly the conditions in the diabetics that were interesting, it was thought possible, taking into consideration the diabetic disposition that members of these patient's families might be found who would show something interesting.

Through the kindness of my colleagues I succeeded in obtaining 15 persons from among them and their families in whose

Table of the Distribution in Fasting Healthy Persons  
with Diabetes Mellitus in the Family.

Normal Person No.	Table No.	Sex	Age	Cell Volume %	Sugar % in Whole Blood	Sugar % in Plasma	Sugar % in Blood Corpuscles	B/P	Disposition
21 E. S.	171	m.	23	46	0,090	0,096	0,083	86	Paternal grandmother had diabetes at 70 years of age. Father had gouty arthritis.
22 D. R.	172	m.	31	48	0,111	0,106	0,116	109	Maternal grandmother died of coma at 60 years of age. Maternal aunt died of coma at 46.
23 H. N.	173	m.	22	43	0,087	0,094	0,078	82	Father, 70 years old. Had diabetes about 20 years.
24 Hx.	174	m.	28	43	0,089	0,091	0,086	95	A maternal aunt died of diabetes mellitus.
25 S. G.	175	m.	28	48	0,093	0,090	0,096	107	Paternal uncle had glycosuria for over 20 years without strict diet.
26 R. G.	176	m.	27	47	0,095	0,109	0,079	72	Paternal grandfather died of diab. mell.. Paternal uncle had diab. mell.. Adiposity in the family.
40 K. D.	185a	m.	28	47	0,086	0,095	0,076	80	Father's cousin died of diab. mell..
80 A. W.	178	f.	18	33	0,090	0,096	0,079	82	Mother and maternal aunt had diab. mell..
81 G. E.	179	m.	28	43	0,084	0,087	0,080	92	Maternal grandmother and grandfather died of diab. mell. in old age.
82 Pet.	180	m.	47	43	0,102	0,105	0,099	94	Two sisters have diab. mell.. Maternal uncle to No. 80.
83 G. K.	181	m.	30	36	0,089	0,095	0,079	83	Maternal grandfather died of diab. mell.
84 A. K.	182	m.	36	47	0,105	0,102	0,108	106	Brother to No. 83.
85 Lu.	183	f.	54	43	0,125	0,138	0,108	78	Maternal aunt to No. 26.
86 Jur.	184	m.	21	47	0,081	0,092	0,069	75	Son to No. 85.
91 Hå.	185	f.	23	39	0,098	0,103	0,090	87	Maternal uncle had diab. mell.

relatives one or more cases of diabetes mellitus had been demonstrated. In one family adiposity was also found. All the individuals investigated were quite healthy and were not consequently on a special diet.

As will be seen the table will not bear comparison with the figures we found in other healthy persons without diabetes in the family. Nine out of the 15 investigations show figures which lie within the »diabetic« zone, that is to say 60 % of the cases. Three others are just under the limit which is commonly the lowest normal one. Only three are within the usual as normal found boundaries in these individuals.

What significance is to be attributed to this, is however quite another question. It has previously been indicated that probably other metabolic diseases besides diabetes mellitus might also have a low distribution ratio. Perhaps it may also be found in other diseases, but at any rate it is certain so far as can be judged from the above series of investigations that the low distribution ratio in healthy persons without a diabetic in their family is a rarity. Thus it seems possible that it is perhaps an indication of failing of the metabolism in an individual predisposed to a metabolic disease. But it must be remembered that the low distribution ratio was found in 2 of the 27 normal cases. On account of the information obtained from persons with diabetes in the family, it seemed desirable to subject these two cases to a further examination. This did not succeed however in the case of no. 88. She was not aware moreover of any diabetes in the family, but both she and no. 89 were ward maids at the hospital and did not seem to be able to follow their ancestry far back. She weighed 76.5 kg. and her height was 165 cm., but we hardly ventured to diagnose adiposity. As stated she was not investigated by means of any function test and she never felt ill.

No. 89 on the contrary said she was always hungry and her associates stated that she drank a lot at times and complained that she felt tired. The examination of the 24 hours' urin from a free day on which she had eaten 4 pieces of pastry in the evening gave a reduction of Almén's fluid, and 0.4 % by the fermentation test. After this result this person could not be looked upon as healthy any longer. Consequently only one of

the healthy persons examined showed a »diabetic« distribution ratio. A porter showed a rather higher B/P than the majority of normal persons without there being any reason to suspect that he was not fasting.

The majority of the persons investigated in the distribution experiments, as also in the other investigations in normal persons, were doctors or students who realised that the conditions of the experiments must be strictly adhered to, which is of importance in judging the results.

I shrink at the present moment from entering into the possibilities which the low distribution ratio in healthy persons may perhaps hold, because it is not very desirable to establish another bugbear for persons with perhaps no predisposition to the disease. Signs of the unclassified, and undoubtedly in many cases, harmless glycosurias already create too much alarm. But it occurs to me that the present findings undoubtedly invite further investigation, especially because a determination of the distribution ratio is simpler to carry out than most of the other function tests. For this reason alone it would be very valuable if it was found that in the low distribution ratio we really possessed an indication that the organism was overtaxed by the diet it was receiving, and that a normal distribution ratio signified that there was no necessity to institute dietary restrictions. As regards diabetics, B/P might perhaps give us a little clue to treatment, as it might inform whether we were exhausting the still functioning portion of the patient's metabolic power and possibly to what extent. In a case where the blood sugar cannot be reduced to the normal value it is not always easy to form a sound opinion on this point. Particularly in the case of the carbohydrates the distribution ratio seems to respond promptly to an overdose, while the blood sugar is less sensitive.

It is not easy to tell the cause of the low distribution ratio in diabetics. Sometimes it may look as if it is a phenomenon which only occurs outside the organism. It has happened that concordant values have been found for the plasma sugar in the first two samples of the total blood and much lower ones in the two last taken up in the pipette. It might be imagined that the change had not yet taken place when the first samples were pipetted off. But this has only occurred a few

times and it cannot be denied that the mixing of the blood and plasma was unusually bad. Both samples date from the time when I was not yet convinced of the importance of specially careful mixing of the blood. I therefore still maintain that the low distribution ratio must be due to abnormal conditions within the organism, perhaps to one or other of the metabolic products, which is produced or retained in disease in abnormally large quantities. H. J. Hamburger (25) has shown that on passing carbonic acid through horse blood the corpuscles give up some sugar to the plasma, which, naturally leads us to think of the possibility that it is the well recognised abnormal accumulation of acid in the diabetic which is the cause of the low ratio. I have occasionally succeeded in influencing B/P in a »diabetic« direction in a normal person by putting a tourniquet on the arm before taking the blood, but the results were so uncertain that they will not be recorded here. When I made these experiments I was not acquainted with Hamburger's work according to which I had probably induced stasis for too short a time. I rather got the impression that it was not so much ordinary stasis that had an effect upon B/P, as a complete constriction of the arm so that the circulation was stopped. The results obtained however restrained me from employing stasis in distribution investigations. Against the view that the accumulation of acid gives rise to the low diabetic distribution ratio is, however, the fact that in diabetic no. 64 J. J., B/P was normal during treatment although the acidosis continued though only as a »trace« of acetone in the urine according to the clinical notes.

### The Change in B/P after Administration.

It was now decided to investigate whether the difference in B/P in diabetics and normal persons would be maintained after administration when the same method of procedure was employed for obtaining the blood and an effort was made to finish the sample-taking in the shortest possible time.

There are a number of investigations in the literature made with the object of studying the rationale of the absorption of sugar by the blood corpuscles in hyperglycaemia, — whether it runs parallel with its taking up in the plasma or whether that



of the blood corpuscles follows after. Most of the experiments were in animals, or as par example Ege's investigations, carried out on human blood, under quite different conditions to the natural ones. Of the human experiments, the results of Tachau (45) will be given. He examined the vein blood of 12 fasting persons and regularly found the sugar percentage higher in the plasma than in the blood cells. He made 25 investigations 1—3 hours after the dose and usually found the plasma value most increased, but it also occasionally happened that he found the highest concentration of sugar in the cells. Five were punctured fasting as well as after a dose. He then writes: »Die Verschiedenheiten in der Differenz zwischen Plasma- und Blutkörperchenwert nach Kohlenhydratzufuhr lassen sich durch den zeitlichen Ablauf der alimentären Hyperglykämie erklären, indem man annimmt, dass beim Uebertritt des Zuckers in den Kreislauf zunächst die Zuckerkonzentration des Serums steigt, dass sich die Blutkörperchen dann erst sekundär in individuell verschiedenen Grade und mit verschiedener Schnelligkeit mit Zucker anreichern. Beim Zinken der Hyperglycämie wurde dementsprechend zunächst der Zuckergehalt des Serums vermindert werden, und die Blutkörperchen daraufhin ihren Zuckerüberschuss abgeben. So wurde sich der zunächst auffallenden Befund erklären, dass mann zu einer bestimmten Zeit nach der Kohlenhydrataufnahme, beim Abklingen der Hyperglycämie unter Umständen im Plasma weniger Zucker findet als in den Blutkörperchen, vielleicht infolge einer plötzlichen erhebliche Zuckerabgabe (Glucosurie?).«

Tachau's experimental persons were diabetics, other patients, and 2 normal persons. He is rather bold therefore in classing all the results together. Moreover he made only one puncture after the dose in each person and he cannot therefore know much about whether the differences are due to time differences or due to the conditions in the individual. On the other side, the fact that his conclusions agree relatively so well with those that will be recorded here from normal persons, must be ascribed to the few punctures he made.

Michaelis & Rona (40) investigated 9 diabetics and came to the conclusion that the blood corpuscles are permeable to sugar inside the organism.



Table of the Change in B/P after Administration in Normal Persons.

Normal Person No.	Table and *Curve No.	Puncture No.	Time after the Dose	Gm. of Glucose in gm. of fluid	Sugar % in whole Blood	Sugar % in Plasma	Sugar % in Blood corpuscles	B/P
52 F. W.	108	1	fasting	50 in 160 coffee	0,095	0,096	0,094	99
	186	2	30 min.		0,124	0,123	0,125	102
	187	3	35 "		0,119	0,112	0,127	113
42 F. R.	119	1	fasting	50 in 160 coffee	0,099	0,096	0,103	107
	188	2	28 min.		0,150	0,148	0,152	103
	189	3	30 "		0,122	0,121	0,123	102
27 E. F.	104	1	fasting	50 in 160 tea	0,097	0,097	0,097	100
	190	2	25 min.		0,144	0,152	0,131	86
34 E. J.	*111	1	fasting	50 in 160 coffee	0,087	0,089	0,084	96
	191	2	30 min.		0,122	0,134	0,104	78
	192	3	60 "		0,151	0,152	0,150	99
	193	4	97 "		0,095	0,080	0,113	137
38 Po. N.	*115	1	fasting	50 in 160 coffee	0,105	0,103	0,107	104
	194	2	22 min.		0,123	0,121	0,125	103
	195	3	53 "		0,075	0,080	0,070	88
	196	4	88 "		0,088	0,094	0,082	87
37 Po. B.	*114	1	fasting	100 in 160 coffee	0,091	0,093	0,089	96
	197	2	20 min.		0,133	0,144	0,121	84
	198	3	42 "		0,104	0,111	0,096	86
	199	4	75 "		0,100	0,101	0,099	98
	200	5	106 "		0,098	0,087	0,110	126
36 Po. S.	113	1	fasting	100 in 160 coffee	0,079	0,077	0,081	105
	201	2	20 min.		0,129	0,132	0,125	95
	202	3	45 "		0,157	0,168	0,144	86
	203	4	75 "		0,099	0,100	0,098	98
	204	5	115 "		0,086	0,084	0,088	105
18 G. L.	132	1	fasting	400 in 300 coffee	0,096	0,095	0,097	102
	205	2	35 min.		0,138	0,138	0,138	100
	206	3	75 "		0,111	0,117	0,113	106
	207	4	115 "		0,106	0,113	0,098	87

Masing (39) finds that the rapidity with which glucose passes into human blood corpuscles rises greatly with the temperature.

The above figures form at first sight a rather confusing picture. That this must be the case is however obvious. As Ege found, and as Tachau also thought he found, some time elapses, according to Ege a very long time, before equilibrium of the sugar concentration between the external fluid and the blood corpuscles is established. Although the sugar equilibrium must be presumed to take place more quickly at body temperature than at the temperature employed by Ege, it does not appear to be a condition of equilibrium which was observed, and the result must consequently depend partly on the moment at which the puncture happens to be made, and probably partly upon individual conditions, the peripheral accumulation, and the size of the dose. The last is assumed to be effective in as much as one would expect the plasma sugar to rise higher in a comparatively shorter time with a large dose, so that one would find a larger difference between the plasma sugar and the blood corpuscle sugar, and moreover the fact that the blood sugar remains high for a longer time after a large dose might permit the cell sugar concentration to overtake the plasma sugar concentration.

The peripheral accumulation especially may contribute towards obscuring the issue, particularly when the blood sugar concentration after the rise again approaches the normal limits. In the first place accumulation put into action is prone to go on until subnormal values are reached, and may reduce the plasma sugar below the cell sugar, and in the second place one of the well recognised after-waves may then cause the plasma sugar to be again the higher. In the first case B/P is raised and in the last case it falls again. This is seen to be quite confirmed by the above values of B/P. The main type of the course of the distribution, as it is observed in the vein blood during an alimentary hyperglycaemia, is certainly the result of a more rapid rise and a more rapid fall of the plasma sugar than of the cell sugar, therefore first a fall and then a rise of B/P. These facts are specially striking in curve 111 p. 199, from no. 34 and are indicated also in several of the other experiments. Sometimes the sugar concentration in the plasma and cells however go together very nicely, (see no. 42 and the first punctures in no.

Table of the Change in B/P after Administration in Diabetics.

Diabetic No.	Table No. and *Curve No.	Puncture No.	Time after Dose	Dose in gm.	Sugar % in whole Blood	Sugar % in Plasma	Sugar % in Blood Corpuscles	B/P
64 J. J.	*149	1	fasting	White	0,287	0,305	0,259	85
	208	2	37 min.	bread 20	0,324	0,352	0,280	80
	209	3	117 ..	coffee 160	0,296	0,324	0,252	78
63 E. P.	*148	1	fasting	White	0,289	0,315	0,255	81
	210	2	20 min.	bread 25	0,302	0,325	0,274	84
	211	3	65 ..	coffee 160	0,291	0,318	0,258	81
61 C. N.	*179	1	fasting	Vege-	0,223	0,244	0,197	81
	212	2	20 min.	tables 300	0,236	0,255	0,214	84
	213	3	40 ..	butter 25	0,245	0,261	0,227	87
	214	4	60 ..	meat 50	0,240	0,259	0,219	85
	215	5	85 ..	bran	0,241	0,256	0,224	88
	216	6	111 ..	biscuits, 20	0,235	0,250	0,218	87
	217	7	145 ..	coffee brandy 15	0,227	0,237	0,216	91
62 A. B.	*146	1	fasting	White	0,167	0,179	0,150	84
	218	2	51 min.	bread 50	0,264	0,282	0,239	85
	219	3	116 ..	coffee 160	0,218	0,227	0,200	88

38 and no. 18), but this naturally can be due to the time at which we happen to puncture. The confusing conditions after hyperglycaemia is over is clearly to be seen in no. 38 and no. 37, curves 115 and 114 p. 199. There are other curves which show this still more prominently, and I have curves after small doses which show that the peripheral removal is set in action and exceeds the absorption, as the sugar in the blood corpuscles always remains the highest, and B/P consequently remains considerably over 100 %.

What has been obtained from these investigations is therefore the information that the blood corpuscles in the vein blood do not usually keep pace with the plasma as regards variations

in sugar content, but we get the impression that the time of equalisation within the organism is not very long.

In distribution experiments in the vein blood in the normal persons after administration the highest value is therefore found at one time in the blood corpuscles and at another in the plasma according to circumstances, in other words if we draw the curves for these values we observe them cross one another in different places according to the position of the punctures (see p. 199).

Unfortunately the experiments in diabetics compared with those in the normal persons, suffer from the fact that glucose was not given, but usually white bread, and in one case, the patient's ordinary breakfast which, as will be seen, contained very little carbohydrate. In consequence of this the variation in the blood sugar concentration was not very great in three of the cases. There was some rise however in all the cases, and all the results point to the same conclusion, so that they are not entirely devoid of significance.

We notice immediately that these curves (p. 200 and 201) lack the intersections found in those of normal persons. The plasma sugar curve and the cell sugar curve run practically parallel. For this reason the variation in B/P is much less and also of a different type to what is found in normal persons. While the typical normal B/P first showed a fall and then a rise, we only see a tendency to a fall in the distribution ratio here in no. 64, in the other 3 patients a rise if anything takes place.

All four diabetics were investigated during the glycosuric period with a high blood sugar, as it was considered that the typical diabetic conditions would best be obtained during the worst stage of the disease if such existed.

According to these experiments the glucose after administration seems to associate itself more readily with the blood corpuscles in diabetics than in normal persons. Perhaps it is only due however to absent peripheral accumulation that there is no confusion. The problem now is whether the blood sugar really penetrates into the cells or whether it is kept of the cell membranes, as Ege (8) assumes is the main way. If the first alternative is the correct one we may suppose that the membrane of the red blood corpuscles in diabetics lacks a property possessed by the normal cell membrane. It would be

interesting to see whether such a damaged cell membrane would be renovated when the treatment brought the blood sugar down to the normal again. That the fasting distribution ratio may be normal was observed in diabetic no. 64, although the patient was admitted for treatment with a high blood sugar and a severe attack of diabetes, naturally it can't be inferred from this that the conditions will return to normal after a dose of glucose.

These problems need further investigation, just as distribution curves after glucose administration in diabetics were desirable.

---

One of the reasons for undertaking distribution experiments was to discover whether we ought to make determinations of the blood sugar in whole blood or plasma, in clinical investigations. We will first examine the conditions in normal persons. From what has been said above it follows that determinations of the rise must be made in capillary or arterial blood. Now the experiments clearly show that a higher blood sugar concentration may sometimes be present in the plasma of vein blood than in whole blood and this difference must be greater in arterial blood. On the other hand the investigations of the rise in whole blood show such uniform results that there seem no grounds for preferring any other method of procedure in these experiments.

It might perhaps be desirable however to make determinations of the threshold in plasma, as it is undoubtedly estimated too low in cases where the cell sugar concentration does not succeed in overtaking the plasma sugar concentration at the top of the curve. (It is presumed that the threshold is determined by two doses, the first of which drives the blood sugar up above the threshold and the second does not drive it beyond a point below the threshold). However this may be, it is questionable whether in practice threshold determinations could be made in plasma. As stated above, a blood sample is required every five minutes in order to obtain a reasonably accurate value for the threshold. At present, at any rate, we cannot make arterial punctures so often, and if ear blood is to be used it is necessary



to cut deeply to obtain blood quickly enough to avoid clotting, and this again cannot be done with sufficient frequency.

If the blood is drawn too slowly, it is serum, not plasma that is obtained for the experiment, and against the use of serum there is the fact that the relation between the distribution of plasma and cell sugar can very quickly be modified after withdrawal of the blood.

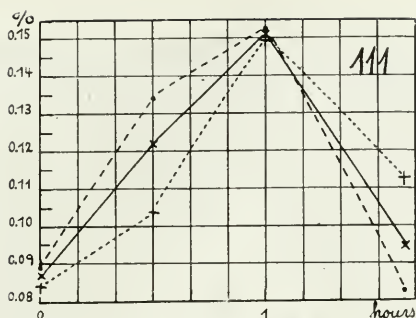
We conclude then that determinations of the threshold and rise in normal persons must be undertaken in the whole blood of the capillaries.

If Hagedorn's (23) demonstration that there is no difference between the blood sugar in arterial and vein blood in diabetics after the dose, was always valid, we could use the vein blood of diabetics for threshold determinations with advantage, in fact we need only estimate the difference between plasma and cell sugar in a single sample and make the rest of the determinations in the ear blood, making use of the almost parallel course of the whole-blood sugar and cell sugar.

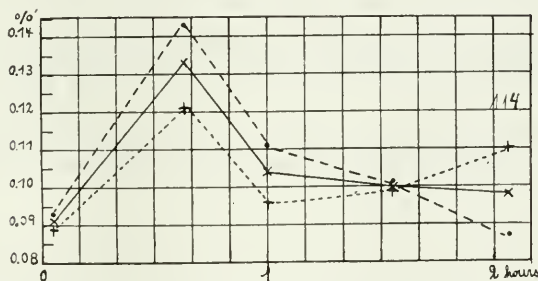
But there is often a difference between vein and arterial blood in diabetics also, and thus the conclusion is the same as in normal persons both as regards threshold and rise determinations: we probably obtain all that there is to be obtained, by a determination in the whole blood from the ear, which is also by far the simplest method. But we ought perhaps to remember that if the actual threshold in diabetics lies above the value found, this may apparently increase a presumed rise in the threshold during treatment when the threshold is determined the second time after the fasting distribution ratio has become normal.

With regard to uncertainty determinations it is obvious that these may best be carried out in blood from fasting normal people as the latter shows the least difference between the sugar in the blood corpuscles and plasma, but we must remember that it is not certain that this sugar distribution remains unchanged for a rather long time after taking the blood sample.

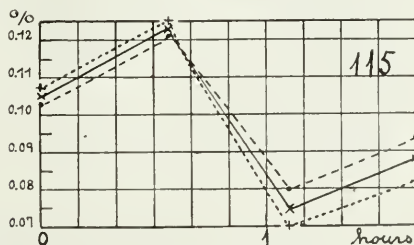




Curve 111. Normal no. 34 E. J. Fasting. The first puncture before the rest after 50 gram glucose and 160 c.c. coffee taken. ( $1\frac{1}{2}$ ).

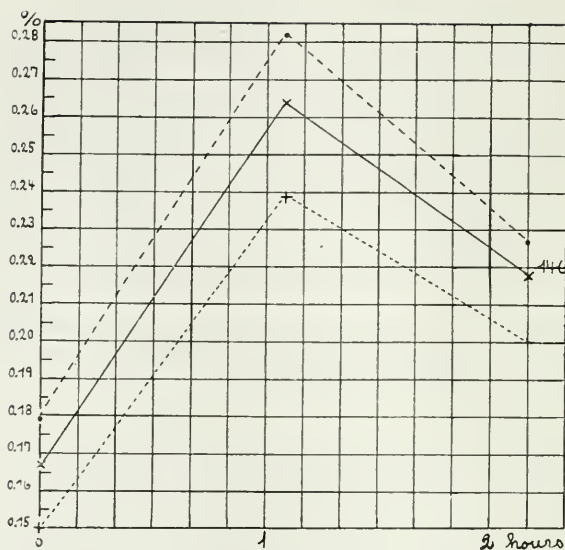


Curve 114. Normal no. 37 Po. B. Fasting. First puncture before the rest after 100 gram glucose and 160 c.c. coffee taken. ( $1\frac{1}{2}$ ).

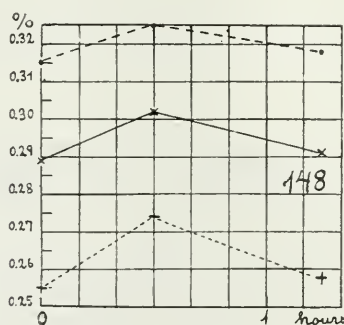


Curve 115. Normal no. 38 P. O. Fasting. First puncture before the rest after 50 gram glucose and 160 c.c. coffee taken. ( $1\frac{1}{2}$ ).

----- sugar in plasma.  
 +-----+ " " corpuscles.  
 x-----x " " whole blood.

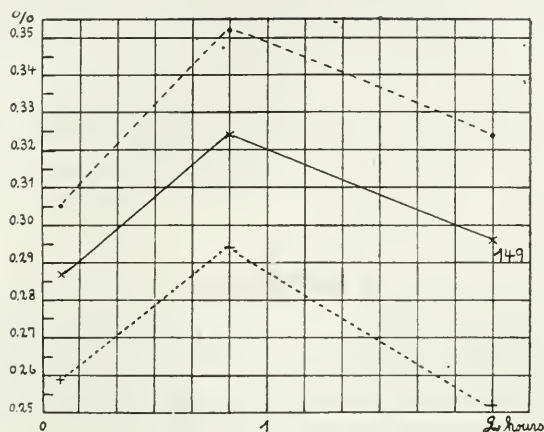


Curve no. 146. Diabetic no 62. Fasting. First puncture before the rest after 50 gram white bread and 160 c.c. coffee taken. ( $\frac{1}{2}$ ).

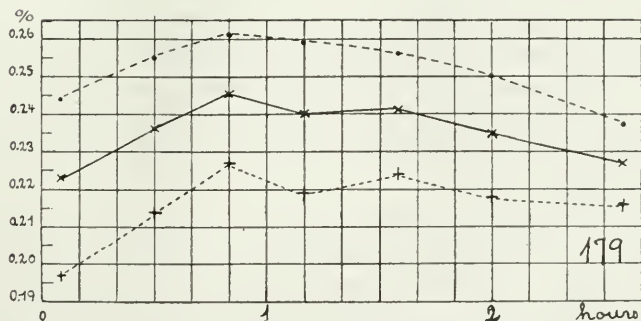


Curve no. 148. Diabetic no. 63 E.P. Fasting. The first puncture before the rest after 25 gram white bread and 160 c.c. coffee taken. ( $\frac{1}{2}$ ).

- - - - - sugar in plasma.  
 + - - - + " " corpuscles.  
 x ——— x " " whole blood.



Curve no. 149. Diabetic no. 64. First puncture before, the rest after 30 gram white bread and 160 c.c. coffee taken. ( $\frac{1}{2}$ ).



Curve no. 179. Diabetic no. 61 C.N. Fasting. First puncture before the rest after 300 gram vegetable, 25 gram butter, 50 gram meat, 20 gram bran biscuits, 1 cup of coffee, 12 gram brandy taken. ( $\frac{1}{2}$ ).

·- - - - sugar in plasma.  
 + - - - + " " corpuscles.  
 x — x " " whole blood.

## Summary.

(1). In 93 % of 27 punctures in 27 different fasting normal individuals without diabetes in the family the sugar percentage in the plasma and blood corpuscles was found to be the same within the uncertainty interval. The corresponding distribution ratios vary within the limits 96 and 108.

(2). In 14 % of 36 punctures in 17 fasting diabetics the sugar percentage in plasma and blood corpuscles was found to be the same within the uncertainty interval. Calculated in different persons it was 18 % of the cases. These cases had been treated with a good result before the puncture.

In untreated diabetics the distribution ratio must be assumed to vary within the limits 70 and 90, independent of the height of the blood sugar during the determination. B/P seems to rise with improvement in the condition, and fall when it gets worse.

(3). In 15 punctures in 15 healthy fasting persons with diabetes in the family the diabetic distribution ratio was found in 9 cases (60 %); in 6 cases it was within the normal limits or quite close to them.

(4). After glucose administration in normal persons an equalisation of the plasma and cell sugar seems to take place rather rapidly. The real interpretation of the phenomena is probably disturbed by occurrences in the peripheral tissues. The equalisation however does not appear to take place instantaneously.

(5). After carbohydrate administration in diabetics the passage of sugar into the plasma and blood corpuscles seems to run parallel.

(6). A different distribution of plasma and blood corpuscles with different sugar content cannot be the cause of the oscilla-

tions in the ear blood which are dealt with in the first section of this work, nor is it probable that such is the usual cause of the phenomena which it is considered must be ascribed to local effects.

(7). On practical grounds determinations of the threshold and rise must be made in whole blood.



**Table of Distribution in Fasting Healthy Persons  
without any Recognised Diabetes in the Family.**

Table No.	Sugar % in whole Blood	Mean	Sukker % in Plasma	Mean
104	0,096 0,096 0,098 0,096	0,097	0,094 0,098 0,098 0,096	0,097
105	0,117 0,115 0,113 0,118	0,116	0,110 0,115	0,112
106	0,088 0,088	0,088	0,088 0,088	0,088
107	0,108 0,112 0,110	0,110	0,112 0,110 0,110 0,115	0,112
107 a	0,112 0,108 0,110 0,108	0,110	0,108 0,108 0,108 0,106	0,108
108	0,097 0,096 0,094 0,094	0,095	0,097 0,096 0,096 0,096	0,096
109	0,104 0,106 0,102 0,104	0,104	0,102 0,100 0,102	0,101
110	0,100 0,102 0,100 0,102	0,101	0,093 0,095 0,093 0,100	0,095
111	0,089 0,086 0,091 0,083	0,087	0,089 0,091 0,084 0,093	0,089

Table No.	Sugar % in whole Blood	Mean	Sugar % in Plasma	Mean
112	0,119	0,112	0,110	0,111
	0,110		0,110	
	0,107		0,112	
	0,110		0,110	
113	0,080	0,079	0,078	0,077
	0,076		0,076	
	0,076		0,076	
	0,083		0,076	
114	0,089	0,091	0,091	0,093
	0,091		0,094	
	0,089		0,094	
	0,093			
115	0,107	0,105	0,103	0,103
	0,103		0,103	
			0,103	
116	0,107	0,104	0,102	0,101
	0,102		0,103	
	0,102		0,099	
	0,106		0,099	
118	0,080	0,086	0,089	0,087
	0,085		0,087	
	0,091		0,082	
	0,089		0,089	
119	0,099	0,099	0,090	0,096
	0,104		0,099	
	0,099		0,099	
	0,092			
120	0,098	0,099	0,098	0,100
	0,098		0,104	
	0,100		0,100	
	0,100		0,098	
121	0,108	0,107	0,101	0,104
	0,105		0,105	
	0,108		0,103	
	0,107		0,107	
122	0,102	0,098	0,091	0,095
	0,100		0,095	
	0,089		0,098	
	0,100		0,095	

Table No.	Sugar % in whole Blood	Mean	Sugar % in Plasma	Mean
123	0,095	0,096	0,097	0,095
	0,095		0,093	
	0,095		0,093	
	0,097		0,095	
124	0,081	0,079	0,075	0,080
	0,081		0,081	
	0,075		0,081	
	0,079		0,082	
125	0,088	0,086	0,093	0,091
	0,086		0,093	
	0,086		0,086	
	0,084		0,090	
126	0,095	0,098	0,111	0,109
	0,093		0,108	
	0,104		0,112	
	0,100		0,106	
128	0,105	0,106	0,107	0,104
	0,108		0,103	
	0,105		0,103	
	0,105			
129	0,108	0,108	0,107	0,108
	0,108		0,108	
	0,108		0,108	
	0,108		0,108	
130	0,099	0,098	0,096	0,097
	0,098		0,098	
	0,098		0,096	
	0,096		0,098	
131	0,116	0,114	0,107	0,112
	0,112		0,116	
	0,114			
	0,112			
132	0,103	0,096	0,093	0,095
	0,094		0,093	
	0,094		0,096	
	0,093		0,098	

Table of the Distribution in Fasting Diabetics.

Table No.	Sugar % in whole Blood	Mean	Sugar % in Plasma	Mean
136	0,131	0,135	0,145	0,147
	0,131		0,147	
	0,138		0,147	
	0,138		0,147	
137	0,145	0,144	0,156	0,157
	0,149		0,158	
	0,138		0,154	
	0,145		0,158	
138	0,183	0,177	0,185	0,186
	0,172		0,190	
	0,176		0,183	
	0,176			
139	0,210	0,205	0,220	0,222
	0,205		0,220	
	0,203		0,226	
	0,203			
140	0,148	0,146	0,153	0,154
	0,147		0,153	
	0,146		0,157	
	0,144		0,151	
141	0,224	0,226	0,249	0,254
	0,226		0,253	
	0,228		0,253	
	0,226		0,259	
142	0,241	0,239	0,254	0,256
	0,237		0,256	
	0,239		0,258	
143	0,243	0,241	0,256	0,256
	0,239		0,258	
	0,241		0,252	
	0,241		0,256	
144	0,224	0,217	0,231	0,229
	0,226		0,231	
	0,214		0,224	
	0,214		0,229	

Table No.	Sugar % in whole Blood	Mean	Sugar % in Plasma	Mean
145	0,198	0,189	0,189	0,196
	0,192		0,201	
	0,187		0,198	
	0,180			
146	0,169	0,167	0,179	0,179
	0,169		0,179	
	0,167			
	0,161			
147	0,122	0,123	0,125	0,127
	0,124		0,129	
	0,122		0,125	
	0,125		0,129	
148	0,289	0,289	0,311	0,315
	0,289		0,311	
	0,289		0,320	
	0,289		0,316	
149	0,286	0,287	0,304	0,305
	0,280		0,309	
	0,290		0,304	
	0,290		0,302	
150	0,123	0,121	0,121	0,122
	0,114		0,126	
	0,128		0,123	
	0,118		0,118	
151	0,172	0,171	0,174	0,177
	0,171		0,178	
	0,171		0,181	
	0,169		0,174	
152	0,169	0,169	0,173	0,175
	0,169		0,175	
	0,169		0,175	
	0,169		0,176	
153	0,245	0,242	0,253	0,257
	0,240		0,257	
	0,240		0,257	
	0,244		0,259	
154	0,136	0,138	0,139	0,140
	0,138		0,141	
	0,138		0,141	
	0,138		0,139	

Table No.	Sugar % in whole Blood	Mean	Sugar % in Plasma	Mean
155	0,117	0,110	0,108	0,110
	0,110		0,108	
	0,103		0,114	
	0,108		0,110	
156	0,110	0,108	0,105	0,106
	0,106		0,110	
	0,110		0,111	
	0,105		0,099	
157	0,227	0,229	0,248	0,251
	0,229		0,252	
	0,227		0,248	
	0,231		0,254	
158	0,230	0,233	0,253	0,254
	0,237		0,258	
	0,230		0,253	
	0,236		0,253	
159	0,254	0,257	0,277	0,280
	0,257		0,285	
	0,257		0,279	
	0,261		0,279	
160	0,191	0,188	0,203	0,205
	0,187		0,202	
	0,189		0,209	
	0,185		0,205	
161	lost			
162	0,160	0,151	0,173	0,170
	0,156		0,165	
	0,155		0,169	
	0,158		0,171	
163	0,176	0,173	0,189	0,187
	0,171		0,185	
	0,173			
	0,171			
164	0,155	0,153	0,160	0,164
	0,149		0,167	
	0,155		0,165	
	0,153			



Table No.	Sugar % in whole Blood	Mean	Sugar % in Plasma	Mean
165	0,236	0,233	0,240	0,241
	0,232		0,242	
	0,232		0,240	
			0,240	
166	0,212	0,214	0,229	0,230
	0,215		0,233	
	0,214		0,225	
	0,214		0,233	
167	0,296	0,295	0,310	0,310
	0,296		0,310	
	0,296		0,310	
	0,292		0,310	
168	0,138	0,130	0,130	0,130
	0,130		0,130	
	0,130		0,130	
	0,123		0,128	
169	0,175	0,170	0,188	0,190
	0,170		0,194	
	0,166		0,188	
	0,170		0,188	
170	0,195	0,190	0,210	0,214
	0,193		0,219	
	0,186		0,215	
	0,186		0,212	
170 a	0,224	0,223	0,239	0,245
	0,222		0,250	
	0,224		0,247	
	0,222			

Table of Distribution in Fasting Healthy Persons  
with Diabetes Mellitus in the Family.

Table No.	Sugar % in whole Blood	Mean	Sugar % in Plasma	Mean
171	0,089	0,090	0,096	0,096
	0,091		0,092	
	0,089		0,094	
	0,092		0,100	

Table No.	Sugar ‰ in whole Blood	Mean	Sugar ‰ in Plasma	Mean
172	0,113	0,111	0,105	0,106
	0,110		0,108	
	0,108		0,106	
	0,113			
173	0,085	0,087	0,094	0,094
	0,092		0,094	
	0,086			
	0,092			
174	0,092	0,089	0,094	0,091
	0,090		0,090	
	0,083		0,086	
	0,092		0,092	
175	0,097	0,093	0,090	0,090
	0,088		0,090	
	0,093		0,091	
	0,093			
176	0,096	0,095	0,109	0,109
	0,091		0,107	
	0,098		0,110	
	0,096			
177	0,098	0,095	0,098	0,100
	0,094		0,103	
	0,094		0,103	
	0,094		0,094	
178	0,089	0,090	0,096	0,096
	0,094		0,096	
	0,087		0,096	
	0,089		0,096	
179	0,082	0,084	0,084	0,087
	0,086		0,087	
	0,084		0,088	
	0,082			
180	0,110	0,102	0,107	0,105
	0,096		0,103	
	0,105		0,107	
	0,098		0,103	

Table No.	Sugar % in whole Blood	Mean	Sugar % in Plasma	Mean
181	0,089	0,089	0,103	0,095
	0,089		0,092	
	0,087		0,092	
	0,089		0,094	
182	0,106	0,105	0,102	0,102
	0,099		0,102	
	0,106		0,102	
	0,109			
183	0,127	0,125	0,136	0,138
	0,127		0,143	
	0,127		0,136	
	0,120		0,136	
184	0,079	0,081	0,092	0,092
	0,083		0,092	
	0,081		0,090	
	0,081		0,092	
185	0,097	0,098	0,102	0,103
	0,090		0,106	
	0,108		0,102	
	0,097		0,102	
185 a	0,086	0,086	0,099	0,095
	0,086		0,091	
	0,086		0,099	
	0,084		0,091	

**Table of Distribution  
after Administration in Normal Persons.**

Table No.	Sugar % in whole Blood	Mean	Sugar % in Plasma	Mean
186	0,124	0,124	0,125	0,123
	0,129		0,124	
	0,125		0,120	
	0,118			
187	0,120	0,119	0,111	0,112
	0,117		0,113	
	0,117			
	0,122			

Table No.	Sugar $\%$ in whole Blood	Mean	Sugar $\%$ in Plasma	Mean
188	0,150	0,150	0,145	0,148
	0,150		0,148	
	0,150		0,152	
	0,150			
189	0,125	0,122	0,125	0,121
	0,117		0,120	
	0,125		0,118	
	0,120		0,122	
190	0,144	0,144	0,147	0,152
	0,144		0,153	
	0,142		0,156	
	0,144		0,153	
191	0,116	0,122	0,130	0,134
	0,133		0,137	
	0,118		0,133	
	0,119		0,137	
192	0,150	0,151	0,153	0,152
	0,150		0,150	
	0,153		0,153	
	0,150			
193	0,098	0,095	0,080	0,080
	0,089		0,080	
	0,095		0,080	
	0,097			
194	0,121	0,123	0,119	0,121
	0,124		0,121	
			0,121	
			0,123	
195	0,075	0,075	0,080	0,080
	0,071		0,080	
	0,076		0,080	
	0,078		0,080	
196	0,089	0,088	0,094	0,094
	0,084		0,094	
	0,087		0,094	
	0,093			

Table No.	Sugar ‰ in whole Blood	Mean	Sugar ‰ in Plasma	Mean
197	0,131	0,133	0,146	0,144
	0,135		0,142	
	0,131		0,144	
	0,133		0,142	
198	0,103	0,104	0,111	0,111
	0,103		0,112	
	0,105		0,107	
			0,115	
199	0,096	0,100	0,098	0,101
	0,102		0,103	
	0,105		0,100	
	0,098		0,103	
200	0,098	0,098	0,085	0,087
	0,098		0,087	
	0,098		0,085	
	0,098		0,089	
201	0,127	0,129	0,131	0,132
	0,131		0,133	
	0,126		0,129	
	0,133		0,133	
202	0,156	0,157	0,165	0,168
	0,154		0,167	
	0,160		0,170	
	0,156		0,169	
203	0,099	0,099	0,098	0,100
	0,103		0,101	
	0,096		0,101	
	0,098		0,099	
204	0,087	0,086	0,085	0,084
	0,087		0,085	
	0,085		0,087	
			0,080	
205	0,140	0,138	0,138	0,138
	0,137		0,138	
	0,138		0,140	
	0,135		0,135	

Table No.	Sugar % in whole Blood	Mean	Sugar % in Plasma	Mean
206	0,111	0,111	0,107	0,107
	0,112		0,105	
	0,105		0,105	
	0,117		0,109	
207	0,103	0,106	0,116	0,113
	0,109		0,111	
	0,107		0,111	
	0,103			

### Table of Distribution after Administration in Diabetics.

Table No.	Sugar % in whole Blood	Mean	Sugar % in Plasma	Mean
208	0,163	$0,162 \cdot 2 = 0,324$	0,174	$0,176 \cdot 2 = 0,352$
	0,163		0,179	
	0,161		0,176	
	0,161			
209	0,152	$0,148 \cdot 2 = 0,296$	0,159	$0,162 \cdot 2 = 0,324$
	0,143		0,161	
	0,147		0,163	
	0,149		0,165	
210	0,304	0,302	0,323	0,325
	0,304		0,323	
	0,300		0,328	
	0,306			
211	0,292	0,291	0,317	0,318
	0,292		0,317	
	0,290		0,319	
	0,288		0,317	
212	0,237	0,236	0,255	0,255
	0,235		0,254	
	0,237		0,258	
	0,233			
213	0,247	0,245	0,258	0,261
	0,247		0,262	
	0,247		0,262	
	0,239		0,262	



Table No.	Sugar % in whole Blood	Mean	Sugar % in Plasma	Mean
214	0,239	0,240	0,254	0,259
	0,239		0,262	
	0,241		0,258	
	0,239		0,262	
215	0,247	0,241	0,256	0,256
	0,239			
	0,239			
	0,239			
216	0,239	0,235	0,247	0,250
	0,228		0,252	
	0,237			
	0,237			
217	0,228	0,227	0,231	0,237
	0,224		0,239	
	0,222		0,239	
	0,220		0,239	
218	0,266	0,264	0,282	0,282
	0,266			
	0,260			
	0,264			
219	0,218	0,218	0,228	0,227
	0,218		0,226	
	0,220			
	0,216			

## Resumé.

1) Det fastende Blodsukker er ikke en absolut konstant Størrelse paa samme Dag hos samme Individ. Hos Normale varierer det indenfor Grænser, der i Almindelighed er 0,08—0,11 %, undertiden lavere, men sjældent under 0,07 % og undtagelsesvis over 0,11. Dette gælder baade Kapillær- og Veneblod. Ligeledes hos fastende Diabetikere er der Svingninger i Blodsukkerkoncentration ganske bortset fra det bekendte kontinuerlige Fald, der i Reglen ledsager Faste ved forhøjet Blodsukker.

2) Efter Kulhydratindgift stiger som bekendt Blodsukkeret, dog ikke i en glat forløbende Kurve, men under Bølgebevægelser af Hovedstigningens Overflade. Disse Smaabølger er især livlige og relativt store, naar Blodsukkerniveauet er nogenlunde i Ro, hvilket vil sige paa Toppen af en Stigning, der danner et Plateau paa Kurven før Faldet indtræder, eller naar Niveauet er uforandret; det sidste ses ved smaa Indgifter.

3) Disse Bevægelser i Blodsukkeret opfattes som et Udtryk for den Maade, paa hvilken Blodsukkerregulationen foregaar, visse Unøjagtigheder i Dobbeltkurver, en fra hvert Øre samtidig, opfattes dels som lokalt foraarsagede Fænomener, dels som bevirkede af Unøjagtighed i Prøvetagningens Samtidighed.

4) Da der er fundet Bølgebevægelse i Blodsukkeret saavel 3 som 10 og 36 Timer efter et Maaltid, antages det, at saadanne altid findes hos et normalt levende Individ. Det antages, at Leveren udsender Sukkerbølgerne, omend det ogsaa anses for rimeligt, at de perifere Væv kan afgive Sukker til Blodet.

5) Ved et enkelt Forsøg er det med Sandsynlighed vist, at en Efterbølge efter Indgift maa stamme fra Leveren.

6) Der findes hos normale Mennesker en øverste Grænse for Stigningen af Blodsukkerets Niveau efter Glucoseindgift, denne

Grænse varierer maaske lidt fra Individ til Individ, men overskrider næppe 0,18 %.

7) Grunden til at Blodsukkerstigningen standser i Omegnen af 0,18 % maa søges i det Fænomen, der er kaldt Aflejnings- eller Bortskaffelsesaccelerationen, hvorved forstaas en Evne hos Organismen til at fremskynde Bortskaffelsen af indbragt Sukker fra Blodbanen i praktisk talt ubegrænset Grad ved denne Koncentration af Arterieblodet. Den Koncentration af Arterieblodsukkeret, ved hvilken Accelerationsevnen naar sin fulde Udfoldelse, er kaldt den optimale Koncentration. Accelerationsevnen skyldes maaske en forøget Produktion af Pancreashormonet.

8) Ved gentagen Glucoseindgift hos normale varierer Afstanden mellem højeste og laveste Punkt af Udjævningskurven for Blodsukkeranalyserne (Totalstigningen) indenfor meget snævre Grænser afhængigt af Organismens tilfældige Tilstand, naar Dosis er over en vis Størrelse. Ved mindre Doser gør Ændringer i Organismens Tilstand sig stærkere gældende.

9) Naar Dosis er over nævnte Størrelse, kan der ikke paa-vises nogen som helst Proportionalitet mellem Størrelsen af Dosis og Totalstigningens Højde. Ved mindre Doser er det muligt, at man vilde kunne paavise en vis Proportionalitet i Totalstigningerne, dersom Organismens øvrige Forhold kunde holdes konstante.

10) Der er fremsat en Undersøgelsesrække for en Patient med Lactationsglucosuri, hvilken viser, at der kan findes en højereliggende optimal Blodsukkerprocent end fundet hos de undersøgte normale Individer. Indenfor de undersøgte Grænser viser denne Undersøgelsesrække tillige, at Accelerationsevnen er nedsat.

11) Hos normale Mennesker ligger den optimale Blodsukkerkoncentration og Tærskelen nær ved hinanden. Maaske bestaar der en Forbindelse imellem dem.

12) Ved gentagen Glucoseindgift hos Diabetikere viser Blodsukkeret en jævn Forøgelse af Totalstigningen proportional med Stigningen af Dosis. Den af Totalstigningernes numeriske Værdi bestemte Udjævningskurve, Totalkurven, er derfor en ret Linie. Stigningsforholdene er uregelmæssige lige efter, at der har været Sultedag. Udenfor denne Tid er Stigningen pr. indgivet Gram (Etgramsstigningen) ens i visse Perioder, Tilstanden kal-

des da stationær. Om Overgang fra en stationær Tilstand til en anden se nedenfor.

13) I lette Diabetestilfælde kan være bevaret nogen Accelerationsevne for Glucosens Bortskaffelse fra Blodbanen, den viser sig ved en hyper normalt beliggende, optimal Blodsukkerprocent. I de undersøgte sværere Tilfælde paavistes ikke nogen Accelerationsevne og var næppe heller nogen saadan tilstede under 0,3 % Blodsukker i den glucosuriske Periode. Derimod tør det ikke udelukkes, at nogen Accelerationsevne maaske kunde have været reproducet i den aglucosuriske Periode hos nogle af Forsøgspersonerne. Den optimale Aflejringsprocent maatte i saa Fald være beliggende over 0,20, 0,25—0,29 %.

14) Sænkning af Stigningen pr. indgivet Gram kan indtræde, naar Glucosurien ved Kostindskrænkning bringes til Ophør, eller naar det fastende Blodsukker i nogen Tid holdes paa den normale Højde, d. v. s., Fald af Etgramsstigningen synes at ledsage Bedring af Organismens Tilstand. Paa den anden Side maa det antages, at en Kostoverdosering medfører Forøgelse af Etgramsstigningen.

15) Etgramsstigningen kan øges eller aftage, naar Glucosurien ophører. Aarsagen til det første antages at være den, at Organismens høje Etgramsstigning under Glucosurien dels er maskeret ved Hjælp af Sukkerudskillelse gennem Nyrerne, dels den, at der virkelig foregaar en bedre Kulhydratomsætning ved den høje Blodsukkerprocent, paa hvilken Indgiften sker. Aarsagen til den sidste antages at være den, at Organismen er overgaaet i en bedre Tilstand fra en daarligere, i hvilken denne Organisme ikke har været i Stand til at udnytte de ekstraordinære Hjælpemidler saa godt, som andre diabetiske Organismer har formaat det.

16) Som Funktionsprøve for Diabetikere foreslaas Bestemmelse af deres Etgramsstigning og deres Accelerationsevne ved Glucoseindgift.

17) Som et Fællesmaal for den diabetiske Tilstand foreslaas at anvende den numeriske Værdi af Etgramsstigningen maalt ved Glucoseindgift under Aglucosurien f. ex. kort efter at Glucosurien er ophørt eller ved Behandlingens Afslutning. Det maa angives, i hvilken stationær Tilstand Bestemmelsen af Etgramsstigningen er sket (normalt eller forhøjet Blodsukker, før eller

efter Behandling). Bestemmelsen maa ikke ske lige efter Overgang fra Glucosuri til Aglucosuri (med eller uden Sultedag). Stigningsforholdene er da uregelmæssige.

18) Som Funktionsprøve med Henblik paa Kulhydratstofskiftet hos de uklassificerede Glucosurier foreslaas en Bestemmelse af deres Accelerationsevne ved Hjælp af mindst 2 Glucoseindgifter af forskellig Størrelse. Størrelsen af Dosis maa i Almindelighed ikke være for ringe, da Eftersøgelsen efter Accelerationsevnen maa strække sig til en Blodsukkerprocent paa 0,3, hvis Acceleration ikke indtræder forinden, idet det har vist sig, at den optimale Procent kan ligge højere end normalt og smaa Indgifter kan give tvetydige Resultater.

19) I 93 % af 27 Punkturer hos 27 forskellige fastende normale Individer uden Diabetes i Slægten fandtes Sukkerprocenten i Plasma og Blodlegemer overensstemmende indenfor Usikkerhedsintervallet. De tilsvarende Fordelingsforhold varierer indenfor Grænserne 96 og 108.

20) I 14 % af 36 Punkturer hos 17 fastende Diabetikere fandtes Sukkerprocenten i Plasma og Blodlegemer overensstemmende indenfor Usikkerhedsintervallet. Regnet hos forskellige Individer var det 18 % af Tilfældene; disse Tilfælde var behandlede med god Virkning før Punkturen. Hos ubehandlede Diabetikere maa Fordelingsforholdet antages at variere indenfor Grænserne 70—90 uafhængigt af Blodsukkerets Højde under Bestemmelsen. B/P synes at stige med Bedring i Tilstanden, falde med Forværrelse.

21) Ved 15 Punkturer hos 15 raske Individer med Diabetes i Slægten fandtes i 9 Tilfælde (60 %) det diabetiske Fordelingsforhold, i 6 Tilfælde laa det indenfor de normale Grænser eller nær derved.

22) Ved Glucoseindgift hos Normale synes der ret hurtigt at ske Udligning af Plasma- og Cellesukkeret; den sikre Vurdering af Fænomenerne forstyrres sandsynligvis af Begivenhederne i de perifere Væv, helt øjeblikkelig synes Udligningen dog ikke at finde Sted.

23) Ved Kulhydratindgift hos Diabetikere synes Optagelsen af Sukker i Plasma og Blodlegemer at forløbe parallelt.

24) Forskellig Fordeling af Plasma og Blodlegemer med for-

skelligt Sukkerindhold kan ikke være Aarsag til de Svingninger i Øreblodet, som er fremsatte i første Afsnit af dette Arbejde. Det er heller ikke sandsynligt, at noget saadant er Skyld i de Fænomener, der mentes at maatte tilskrives lokale Aarsager.

25) Af praktiske Grunde maa saavel Tærskelbestemmelser som Stigningsbestemmelser foretages i Totalblod.

---







35. *Jørgensen, S., & Plum, T.*: U. f. L. 45, 1922.
36. *Lépine, R.*: Le sucre du sang. Paris 1921.
37. *Liefmann, E., & Stern, R.*: Bioch. Z. 1, 1906.
38. *Mann, Frank, & Magath, Thomas B.*: Arch. int. med. 30, 1922.
39. *Masing, E.*: Arch. gesammte Physiol. 156, 1914.
40. *Michaelis, L., & Rons, P.*: Biochem. Z. 18, 1909.
41. *Norgaard, A., & Gram, H. C.*: Arch. int. med. (in the press).
42. *Parnas, J. K., & Jasinsky, W. V.*: Klin. W. 41, 1922.
43. *Purjesz, B.*: Ref. i Wiener klin. W. 36, 1913.
44. *Staub, H.*: Biochem. Z. 118, 1921.
45. *Tachau, H.*: Zeitschr. klin. Med. 79, 1914.
46. „ : Deutsch. Arch. klin. Med. 104, 1911.
47. *Traugott, K.*: Klin. W. 18, 1922.
48. *Wu, Hsien*: J. Biol. chem. 51, 1922.

AUS DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK ZU LUND,  
DIREKTOR PROFESSOR KARL PETRÉN.

---

ARSEN IN BLUT  
UND  
CEREBROSPINALFLÜSSIGKEIT

VON

*LEONARD BRAHME*

---

STOCKHOLM 1923  
KUNGL. BOKTRYCKERIET. P. A. NORSTEDT & SÖNER  
231249



## VORWORT.

Die Untersuchungen, über welche die folgende Abhandlung berichten wird, wurden über Anregung meines hochverehrten Lehrers, Professor Karl Petrén, unter dessen Leitung es mir vergönnt war während einer Reihe von Jahren zu arbeiten, begonnen. Zu Beginn zielten diese hauptsächlich darauf ab, über das Vorkommen von Arsen in der Cerebrospinalflüssigkeit nach Neosalvarsaninjektionen in die Blutbahn, Kenntnis zu erhalten. Allmählich wurden die Untersuchungen jedoch erweitert, sodass sie sowohl Blut und Cerebrospinalflüssigkeit umfassten, und dies nicht nur nach Neosalvarsaninjektionen, sondern auch nach der Zufuhr von Liquor Arsenitis Kalici per os.

Professor Petrén hat stets mit lebhaftem Interesse an der Arbeit teilgenommen, was zur Folge hatte, dass die Schwierigkeiten für mich oftmals weniger fühlbar wurden als dies sonst sicherlich der Fall gewesen wäre. Für die auf eine reiche Erfahrung gestützten Aufklärungen und Ratschläge, die ich von ihm erhalten habe und für die Gunst unter seiner wertvollen Leitung stehen zu können, kann ich meine Dankbarkeit nicht genug ausdrücken.

Es hat sich mir die günstige Gelegenheit geboten, von der ziemlich umständlichen Methode, mit der die Arsenbestimmungen dieser Arbeit ausgeführt wurden, durch Amanuens Fil. Lic. Gösta Sjöström, einem der Ausarbeiter der Methode, eingehende praktische Kenntnis zu erhalten. Dafür und für die unermüdliche wohlwollende Hilfsbereitschaft, mit der mir Sjöström später beigestanden ist, bitte ich herzlichst danken zu dürfen.

Meinen Kollegen der medizinischen Klinik in Lund bin ich für die immer bereitwillige Unterstützung zu grossem Danke verbunden.

Lund, im Mai 1923.

*Leonard Brahme.*

---



# INHALTSVERZEICHNIS.

	Seite
Kap. I. 1) Geschichtliches zur Frage ob sich Arsen im Tierorganismus normal vorfindet oder nicht . . . .	1
2) Geschichtliches zur Frage ob sich Arsen im Harne des Tierorganismus normal vorfindet oder nicht	4
3) Die Verteilung des Arsens im Körper nach verschiedener Art von Arsenzufuhr . . . . .	11
» II. Geschichtliches über die Wege für die Ausscheidung des Arsens aus dem Körper nach der Zufuhr desselben in medikamentöser oder anderer Hinsicht . .	26
A. Die Ausscheidung des Arsens durch die Harnwege und den Darmkanal . . . . .	26
1) Anorganische Arsenpräparate . . . . .	26
2) Organische Arsenpräparate . . . . .	34
B. Die Ausscheidung von Arsen auf anderen Wegen als durch die Harnwege und den Darmkanal . .	51
» III. Geschichtliches zur Frage des Auftretens von Arsen im Blute nach der Zufuhr von verschiedenen Arsenpräparaten . . . . .	56
» IV. Zur Frage über den Einfluss, welchen die Gewebe und Flüssigkeiten des Körpers auf gewisse Arsenpräparate ausüben . . . . .	65
Eigene Untersuchungen . . . . .	67
V. Methodik . . . . .	67
» VI. Untersuchungen über das Vorkommen von mit der Methode nachweisbaren Arsenmengen im Blute ohne absichtliche Zufuhr von Arsen . . . . .	85
» VII. Das Vorkommen von Arsen im Blute nach der Zufuhr von Liquor Arsenit. Kalic. per os . . . . .	92
» VIII. Über das Vorkommen von Arsen im Blute nach Neosalvarsaninjektionen . . . . .	115
IX. Über das Verhalten der Cerebrospinalflüssigkeit zu in den Organismus eingeführten Stoffen . . . . .	145
A. Anorganische Stoffe . . . . .	145
B. Organische Stoffe . . . . .	155
» X. Über das Vorkommen von Arsen in der Cerebrospinalflüssigkeit nach der Zufuhr von Liquor Arsenit. Kalic.	165
XI. Über das Vorkommen von Arsen in der Cerebrospinalflüssigkeit nach der Zufuhr von Neosalvarsan . . .	203
Literaturverzeichnis . . . . .	226

## K A P. I.

### 1. Geschichtliches zur Frage ob sich Arsen im Tierorganismus normal vorfindet oder nicht.

Während man früher der mit dem Nachweis von kleinen Arsenmengen verbundenen Schwierigkeiten halber nicht konstatieren konnte, ob sich Arsen normal im Tierorganismus vorfindet, ist dies, seitdem MARSH im Jahre 1836 eine Methode zum qualitativen nachweis von minimalen Arsenmengen veröffentlichte, mit grösserer Verlässlichkeit möglich geworden. Nach dem Bekanntwerden dieser Methode begannen tatsächlich eine Reihe von Forschern, besonders solche auf dem Gebiete der Rechtsmedizin, mit Untersuchungen, um sich Klarheit über das Vorkommen des Arsens im Tierorganismus zu verschaffen.

Nach BLOEMENDAHL, (1), RAMBERG und SMITH u. a. war COUERBE der erste, der behauptete, dass Arsen normal im Tierorganismus vorkommen könne. Er glaubte bei der Untersuchung von Tierbeinen das Vorkommen von Arsen in diesen feststellen zu können. Nach derselben Quellen vertraten auch DEVERGIE und ORFILA dieselbe Ansicht, von denen besonders die Veröffentlichungen des letzteren über das normale Vorkommen von Arsen im Tierorganismus grosse Bewegung hervorriefen. Die Frage war besonders für die Rechtschemiker von grosser Bedeutung, welchen, wenn sich Arsen normal im Organismus vorfinden kann, die Basis für die Beurteilung bei Fällen von Vergiftung entzogen wurde. Aus verschiedenen Gründen wurde im Jahre 1840 von der l'Academie des Sciences eine Kommission eingesetzt, welche entscheiden sollte, ob Arsen normal im Tierorganismus vorkommen könne oder nicht. Nach einiger Jahre Arbeit erachtete diese Kommission feststellen zu können, dass Arsen normal im Organismus nicht vorkomme.

Von dieser Zeit an war die Frage aus der Welt geschafft, bis sie von A. GAUTIER wieder zur Behandlung aufgenommen wurde. Nach BLOEMENDAHL machte dieser das erstemal im Jahre 1875 auf die Existenz von »Normalarsen« im Tierorganismus aufmerksam. In einer Reihe von in den Jahren 1899—1903 veröffentlichten Arbeiten sucht GAUTIER das Vorkommen von Normalarsen im Tierorganismus zu beweisen. Gautiers Arbeiten in dieser Frage hatten ihren indirekten Ursprung in folgender theoretischer Erwägung. Aus der Tatsache,

dass Arsen auf Personen, welche an Morbus Basedowi litten, eine günstige Wirkung hatte, glaubte GAUTIER den Schlusssatz ziehen zu können, dass es dem Organismus bei dieser Krankheit an Arsen gebreche, oder dass dieses in nicht hinreichender Menge vorhanden sei. Da man bei oben erwähneter Krankheit so gut wie regelmässige Veränderungen in der Thyreoidea konstatieren konnte, so war GAUTIER weiters der Meinung, dass der Arsenmangel des Körpers auf einem herabgesetzten Vermögen der Thyreoidea, den Körper mit Arsen versehen zu können, beruhe, oder mit anderen Worten, wenn die Thyreoidea nicht verändert sei, so wäre es denkbar, dass diese Drüse ein reichlich mit Arsen versehenes Organ bilde. GAUTIER (1) untersuchte deshalb die Thyreoidea verschiedener Tiere und konnte in solcher von Menschen, Hunden, Schafen, Schweinen etc. stets das Vorkommen von Arsen nachweisen. In der Thyreoidea des Menschen fand er in 100 gr Substanz etwas weniger als 1 mg Arsen. Aus dem Umstand, dass sich nach seinen Untersuchungen in der Thyreoidea Arsen stets vorfand, glaubte GAUTIER den Schlusssatz ziehen zu können, dass das Arsen ein für den Haushalt des Organismus notwendiger Stoff sei. Er sagt also: *Pas de thyroïde sans arsenic et pas de santé sans thyroïde*. In einer Reihe von Arbeiten glaubte GAUTIER später das Normalvorkommen von Arsen nicht nur in diesem Organ, sondern überdies noch in einer Anzahl anderer Organe, wie im Gehirn, Thymusdrüse, Milchdrüse und der Haut mit ihren Derivaten konstatieren zu können. Dagegen konnte er Arsen unter anderem in der Leber, Milz, Nieren, Muskeln, Testikeln und Blut nicht feststellen. (2 und 3 u. a.) Später, nachdem die Methode zur Bestimmung von Arsen verbessert worden war, kommt GAUTIER zu solchen Resultaten, dass er sich die Frage stellt, ob sich Arsen nicht in allen Organen des Körpers normal vorfindet. (4).

Im Anschluss an Gautiers Untersuchungen wurden eine Menge ähnlicher unter anderem von LEPIERRE, PAGEL, IMBERT, GORRIGOU und BERTRAND ausgeführt. (GAUTIER 4) welche alle Gautiers Resultate bestätigten, BERTRAND (1 und 2) konnte in allen untersuchten Organen Arsen nachweisen und um sicher zu sein, dass das Arsen seinen Ursprung nicht etwa in Fabriksprodukten u. ä. habe, untersuchte er Tierteile, welche von Individuen herstammten, die aus weit von der Industrie abgelegenen Gebieten (Spitzbergen, Alpen, Mittelmeer) herbeigeschafft wurden. Gestützt auf seine Untersuchungen glaubte BERTRAND den Schlusssatz ziehen zu können, das Arsen ein Stoff sei, der sich mit Notwendigkeit im Organismus vorfindet müsse, gleich, wie dies z. B. mit Phosphor, Schwefel und Stickstoff der Fall ist. GAUTIER erachtete gleichwohl, dass BERTRAND mit diesem Schlusssatze zu weit ging.

---

GAUTIER's Arbeiten sind veröffentlicht in: *Comptes rendus des séances de l'Académie des Sciences*. T. 129, p. 929, (1899). T. 130, p. 284, (1900), T. 131, p. 164, (1900), T. 134, p. 1394, (1901). T. 135, p. 812, 833, 1115, (1902), T. 137, p. 158, 235, 295, 374, (1903), T. 139, p. 101, (1904), *Bull. de la Soc. chimique de Paris*. (3). T. 23, p. 4, 302, (1900), T. 27, p. 135, 833, 843, 1030, (1902), T. 29, p. 639, 913, (1903).

ABENIUS fand Arsen in Schafwolle, was dieser gleichwohl damit zu erklären versucht, dass die Tiere mit arsenhaltigen Wasser gewaschen wurden. Weiter fanden KNECHT und DEARDEN Arsen im Haare von Menschen, welche, soweit man konstatieren konnte, kein Arsen zu sich genommen hatten.

Während also eine Anzahl von Untersuchungsergebnissen auf das normale Vorkommen von Arsen im Organismus hindeuteten, traten jedoch bald auch Forscher auf, die auf Grund ihrer negativen Arsenfunde der Ansicht waren, dass Arsen zumindestens nicht normal im Tierorganismus vorkommen könne. Unter diesen seien vor allem HÖLLMOSER, CERNEY, ZIEMKE, WIESER und KUNKEL erwähnt. CERNEY verneint es gewiss nicht vollständig, dass Arsen unter bestimmten Umständen im Tierorganismus vorkommen kann, er meint aber, dass dies dann auf geologische Verhältnisse beruhe und nicht darauf zurückzuführen sei, dass Arsen einen notwendigen Bestandteil des Tierorganismus bilden müsse; aber — so hebt er weiters hervor — sollte letzteres doch der Fall sein und Arsen für den Fortbestand des Körpers absolut notwendig sein, so könnte das Vorkommen dieses Stoffes doch nicht geologischen Zufälligkeiten unterworfen sein. KUNKEL kann allerdings Gautiers Resultat nicht bestätigen, ist aber der Ansicht, dass er das normale Vorkommen von Arsen im Körper auch nicht bestimmt verneinen könne. Während obengenannte Forscher, mit Ausnahme von ZIEMKE, Zerstörungsprozesse zum Nachweis des Arsens im Körper verwendet haben bediente sich SEGALÉ in Übereinstimmung mit ZIEMKE der sogenannten biologischen Untersuchungsmethode, welche sich darauf gründet, dass gewisse Pilze, besonders *Penicillium brevicaulis*, bei Gegenwart von Arsen eine leichtflüchtige durch starken Knoblauchgeruch charakterisierte Arsenverbindung freimachen. Die Empfindlichkeit dieser Methode ist sehr gross, sie kann jedoch nur zum qualitativen Nachweis von Arsen verwendet werden. SEGALÉ kritisiert die Resultate von Ziemkes Untersuchungen damit, dass sich Arsen normal im Tierorganismus nicht vorfinde. Hierzu giebt er an, dass der Pilz die erwähnte Arsenverbindung nicht bilden könne, wenn das vorhandene Arsen an Eiweiss gebunden sei. SEGALÉ selbst brachte die Organe im Thermostaten zur Digestion, um das Arsen aus seinen Eiweissverbindungen freizumachen. Mit einer grossen Anzahl von Organen welche er auf diese Weise untersuchte, konnte er den charakteristischen Knoblauchgeruch erhalten, was also das Vorkommen von Arsen beweisen sollte. (Auch Selen und Tellur können einen ähnlichen Geruch entwickeln, doch war der Verfasser der Ansicht diese Fehlerquelle durch gewisse Vorsichtsmassregeln ausschliessen zu können.)

Mehrere Jahre später (1908) hat BLOEMENDAHL (1 und 2) vom neuen die Frage, ob sich Arsen normal im Organismus vorfinde, zur Untersuchung aufgenommen. BLOEMENDAHL fand in den Organen von vier verschiedenen Personen, welche während langer Zeit vor dem Tode Arsen in keiner Form zu sich genommen haben, teils Arsen und teils keines. So konnte er in der Thyreoidea nicht ein einzigesmal Arsen nachweisen, während sich die Anwesenheit von Arsen

in der Leber in drei Fällen hat feststellen lassen können. Bei der Untersuchung von ektodermalen Organen hat der Verfasser stets eine verhältnissmässig grosse Menge Arsen nachweisen können. Nicht weniger als 5.2 mg arseniger Säure konnten in 2 gr Menschenhaar konstatiert werden.

VAN ITALIE und VAN ECK haben nur ausnahmsweise Spuren von Arsen bei der Untersuchung von 24 Menschenlebern angetroffen.

Zum Schluss sein eine Untersuchung BÖLYGHIN's erwähnt, welcher in 50 gr Kalbsleber 3.8 mg  $\text{As}_2\text{O}_3$  und in 50 gr Menschenleber 3 mg  $\text{As}_2\text{O}_3$  festgestellt hat, ohne dass — soweit bekannt — Arsen zugeführt worden wäre.

*Aus allen diesen Untersuchungen dürfte man den Schlusssatz ziehen können, dass Arsen, wenn dieses dem Organismus auch nicht absichtlich zugeführt wurde, doch als Bestandteil in Teilen des Organismus vorkommen kann, dass es aber im Stoffwechsel des selben keine unentbehrliche Rolle spielt.*

## 2. Geschichtliches zur Frage ob sich Arsen im Harn des Tierorganismus normal forfindet oder nicht.

Um sich darüber Klarheit zu verschaffen, ob sich Arsen normal in Tierkörper vorfinde, hat man auch die Ausscheidungsprodukte desselben untersucht, sich also nicht nur an die Durchforschung der Gewebe gehalten. Aus natürlichen Gründen hat man in erster Linie den Harn untersucht und dies unter solchen Bedingungen, dass man aus einem eventuellen Vorkommen von Arsen den Schlusssatz ziehen könne, dass Arsen unter normalen Verhältnissen im Harn auftreten kann.

So haben nach KÖSSA bereits DEVERGIE und ORFILA Arsen im Harn nachgewiesen und diese vermuteten, dass das Arsen einen normalen Bestandteil des Harnes bilde. Nachdem die früher erwähnte französische Kommission erachtete feststellen zu können, dass Arsen normal im Tierorganismus nicht vorkomme, wurde die Frage nach dem normalen Vorkommen von Arsen im Urin erst ungefähr 1890 wieder zur Behandlung aufgenommen. PUTNAM und SHATTUCK haben schon bevor GAUTIER seine Untersuchungen über den Arsengehalt der Organe veröffentlicht hatte, den Arsengehalt des Harns bei Personen festgestellt, welchen genannter Stoff nicht absichtlich zugeführt wurde. Der eine derselben konnte sogar bei nicht weniger als 30 % der untersuchten Personen Arsen im Harn konstatieren. Die Verfasser waren der Meinung, dass das Arsen von arsenhaltigen Hausgeräten herstamme. KÖSSA konnte in 8—10 Liter Menschenharn nur Spuren von Arsen feststellen und RICHTER fand auch nicht solcher bei der Untersuchung des Harns von 20 Personen. (Ärzten und Studenten). Unabhängig von diesen Untersuchungen hat KLASON ähnliche ausgeführt und Arsen angetroffen. Im Harn von Personen, welche sich in Fabrikszentren mit stark rauchgeschwängert Luft aufhielten, hat THOMSON grosse Mengen von Arsen nachweisen können, während er



andererseits im Harn von Personen, die weit entfernt von Industriegebieten in fast rauchfreier Luft lebten, Arsen nicht feststellen konnte. Die grösste Arsenmenge glaubt er im Harn von Personen, die in Scheffield lebten, gefunden zu haben, wo diese bis zu 1430 mg! im Liter erreicht habe. BLOEMENDAHL konnte kleine Arsenmengen in seinem eigenen Harn feststellen (0.0005 mg in 5 Liter), doch ist er der Ansicht, dass diese von unreinen Reagenzien herkommen. Bei einer anderen Person konnte er allerdings eine bedeutend grössere Menge konstatieren, nämlich nicht weniger als 0.1 bis 0.2 mg in 250 cem, doch erklärt BLOEMENDAHL dieses Vorkommen damit, dass die fragliche Person in einem Laboratorium arbeitet. Bei der Untersuchung des Harns weiterer Personen konnte BLOEMENDAHL kein Arsen feststellen.

BLOMKVIST hat den Harn einer grossen Anzahl von Personen untersucht, welche Symptome zeigten, die man als Arsenvergiftung deutete und er gibt an, dass der Harn dieser oder jener Person Arsen in mehr als normaler Menge enthalte. Zahlen gibt BLOMKVIST indessen nicht an, doch kann man aus seiner Äusserung den Schlusssatz ziehen, dass er der Ansicht war, dass Arsen normal im Harn vorkommen könne. Was die Grösse der Arsenmenge betrifft, so sagt er, dass normaler Harn nur eine braungefärbte, aber keine graue oder schwarze Spiegelschicht ergeben dürfe. Nach BANG soll ein Spiegel, der oben angegebener Farbe entspricht, von einigen Tausendstel Milligramm Arsen erhalten werden.

Wie man sieht, schwanken die Angaben ob sich Arsen normal im Harn vorfindet oder nicht. Da man im allgemeinen keinen Grund hat anzunehmen, dass die Methode bei den verschiedenen Untersuchungen derart gewesen sei, dass man irreführende Arsenwerte erhalten habe, so kommt man unwillkürlich zu der Annahme, dass das Vorkommen von Arsen im Harn gewissen äusseren Einflüssen unterworfen ist, von deren Natur man früher (wenn man vom Rauch einer Fabrik absieht, der nach BANG pro die nicht weniger als 55,000 pounds (1 pound = 373 gr) Arsen enthielt), keine sichere Kenntnis hatte. Der erste, der hierzu eine Andeutung gibt, woher das Arsen im Harn stammt, ist KLASON (1). Er erwähnt, dass er die grösste Arsenmenge im Harn von Personen angetroffen habe, die von vegetarischer Kost lebten. In einer späteren Arbeit (2) erwähnt er, dass er bei zwei verschiedenen Untersuchungen von je 8 Liter Harn 0.01 und 0.10 mg Arsen erhalten habe. Zur Ursache dieser Werte äussert sich KLASON: Ich kann mich keines anderen Unterschiedes in der Diät entsinnen, als dass sich unter den Speisen im letzteren Falle Seefisch (Dorsch) befand. Da das Meerwasser arsenhaltig ist, lässt es sich denken, dass der Zusehuss von Arsen vom Fische herühre. Hiermit hat KLASON einen Fingerzeig gegeben, dass es möglich sei, dass Arsen mit den Speisen zugeführt werde und dass es daher keiner arsenhaltiger Verunreinigungen oder der Zufuhr von Arsen in medikamentöser oder anderer Absicht bedürfe um das Vorkommen dieses Stoffes im Harn zu erklären.

BANG hat Untersuchungen angestellt, teils um Kenntnis zu erlangen,



ob Arsen normal im Harn vorkommen könne und teils in der Absicht, die Einwirkung der Nahrung auf die eventuell im Harn auftretende Arsenmenge festzustellen. Um sicher zu sein, dass den Versuchspersonen nicht absichtlich Arsen zugeführt wurde, hat er seine Untersuchungen mit Harn von Patienten ausgeführt, die sich in einem Krankenhaus befanden und welche teils von gewöhnlicher Krankenhauskost und teils von diätetischer Kost solcher Art lebten, wie sie in der medizinische Klinik zu Lund bei der Behandlung von Magengeschwüren verabreicht wird. (Vergl. näher unten). Der Arsengehalt per Liter Harn variierte bei 31 untersuchten Patienten dieser Art zwischen 0.00 und 0.69 mg. Weiters untersuchte er gleichzeitig der Harn von 7 Personen, welche im Verdacht standen an Arsenvergiftung durch Wohnungen zu leiden. Auf diese Weise konnte er bei nicht weniger als 85 % dieser sämtlichen untersuchten Personen Arsen im Harn feststellen und bei 42.7 % der Fälle schwankte die Arsenmenge zwischen 0.01—0.06 mg per Liter. Der Harn der unter dem Verdacht von Arsenvergiftung stehenden Personen zeigte durchschnittlich keineswegs höhere Arsenwerte als der die von gewöhnlicher Krankenhauskost, ohne bekannter Arsenzufuhr, lebten.

Im Zusammenhang mit diesen von BANG ausgeführten Untersuchungen sei eine Zusammenstellung von RAMBERG erwähnt, aus der der Arsengehalt des Harns von Personen ersichtlich ist, die unter dem Verdachte standen an Arsenvergiftung zu leiden. Die Untersuchungen hierzu wurden von verschiedenen Apotheken und chemischen Stationen Schwedens ausgeführt. Von 1130 untersuchten Harnproben enthielten 339 mehr als 0.01 mg Arsen per Liter, 596 0.01—0.03 mg, 130 0.04—0.06, 31 0.07—0.09, 27 0.10—0.20 und 3 Proben 0.21—0.30 mg Arsen. In den beiden zuletzt genannten Gruppen wurden doch in gewissen Fällen arsenhaltige Medikamente eingenommen. Dies traf auch bei 4 anderen Fällen zu, bei denen der Arsengehalt im Harn zwischen 0.31 und 0.70 mg schwankte.

BANG hebt hervor, dass er bei seinen Fällen, welche keine arsenhaltigen Medikamente erhalten haben und bei denen auch keine Arsenvergiftung vorgelegen ist, doch in der Regel höhere Werte erhalten habe als Ramberg in seiner Zusammenstellung aufführt. BANG ist deshalb der Ansicht dass das Arsen welches man im Harn von Personen, die unter dem Verdachte von Arsenvergiftung stehen, angetroffen hat, dem normal im Urin vorkommenden zugehören könne.

Wie oben erwähnt ermittelte BANG auch die Einwirkung der Art der Nahrung auf das Auftreten von Arsen im Harn. Es geschah dies durch tägliche Bestimmung des Arsengehaltes im Harn von Patienten, die eine Magengeschwürkur durchmachten, wie sie von PETRÉN (2) ausgeführt wird und deren Diät sich aus den Tabellen ergibt. In der folgenden Tabelle sind einige dieser Versuche wiedergegeben.

Datum 1915	Harnmenge in ccm	Arsen im Harn in mg	Diät
11/9 . . . .	1,000	0	Sahnenmischung, Hafersuppe, Milch mit eingequirlten Eiern, Grütze, Zwiebacksuppe
12/9 . . . .	1,200	0.01	Zwiebacksuppe
13/9 . . . .	800	0.06	50 gr Dorsch
14/9 . . . .	1,700	0.79	250 gr Seefisch (Scholle)
15/9 . . . .	1,000	0.50	190 gr Eier, Butter und Brot
16/9 . . . .	1,400	1.06	140 gr Seefisch (Scholle)
17/9 . . . .	900	0.21	110 gr Beefsteak, Grütze, Sahnenmischung Brot und Butter
18/9 . . . .	1,550	0.75	»Fisch»
19/9 . . . .	1,500	0.31	»Fisch»
20/9 . . . .	800	0.09	kein Fleisch, kein Fisch
21/9 . . . .	1,200	0.02	» » » »
1915			
12/11 . . . .	1,750	0	Grütze, Hafersuppe, Sahnenmischung, Milch mit eingequirlten Eiern, Milch, Brot
13/11 . . . .	1,300	0	desgleichen
14/11 . . . .	1,400	0	desgleichen + Beefsteak
15/11 . . . .	1,000	0	desgleichen + 20 gr Butter + Beefsteak
16/11 . . . .	1,000	0.07	wie letzte + 150 gr Heilbutt + 60 gr Ei
17/11 . . . .	1,000	0.17	desgleichen, jedoch 300 gr Dorsch anstatt Heilbutt
18/11 . . . .	2,200	0.21	190 gr Dorsch
19/11 . . . .	—	—	Dieselbe Diät, aber kein Fisch
20/11 . . . .	1,000	0.05	» » » »
21/11 . . . .	800	0.04	» » » »
22/11 . . . .	1,250	0.07	Bei diesen Versuchen wurde der Arsengehalt der Fische untersucht und für 150 gr Heilbutt zu 0.30 mg, für 300 gr Dorsch zu 0.55 mg und für 190 gr Dorsch zu 0.19 mg As gefunden.

BANG hat weiters in zwei solchen Untersuchungsserien ähnliche Resultate erhalten, während die Arsenwerte in einigen anderen, trotz dass kein Fisch verabreicht wurde, ziemlich hoch waren. Bang ist der Ansicht, dass diese Verschiebung der Arsenwerte wahrscheinlich auf zufällige Verunreinigungen beruht. Seine Untersuchungen be-

treffend sagt er: »Man kann es deshalb als experimentell erwiesen erachten, dass der Arsengehalt des Harns von der Nahrung herrührt und dass die Schwankungen der Arsenmenge durch den wechselnden Arsengehalt der Nährstoffe bedingt werden.«

Ohne näher auf die zahlreichen Untersuchungen über den Arsengehalt verschiedener animalischer und vegetabilischer Stoffe einzugehen, sei hier unten eine Tabelle aus Bang's Arbeit angeführt, welche Untersuchungsergebnisse von JADIN und ASTRUC, GAUTIER und BANG enthält und die eine ziemlich gute Übersicht über die Arsenmengen, die sich in diesen verschiedenen organischen Stoffen vorfinden können, gibt.

Art der Probe	Zur Analyse verwendete Menge in gr	mg Arsen in 100 gr nach Bang	mg Arsen in 100 gr nach Jadin u. Astruc
<i>Frische Vegetabilien.</i>			
Kartoffel . . . . .		0	0,008
Weisskohl . . . . .		0—0.01	0.013
Futterrüben . . . . .		0—0.004	0.005—0.061
Mohrrüben . . . . .		0.022—0.01	0.007
Rote Rüben . . . . .		0—0.02	—
<i>Getrocknete Vegetabilien.</i>			
Branne Bohnen . . . . .		0.055—0.07	0.026
Grüne Bohnen . . . . .		0—0.08	0.004
Gelbe Erbsen . . . . .		0—0	0—0.20
Hafergrütze . . . . .		0—0.05	0.05—0.06
Hafergrütze-Flocken . . . . .		0—0	—
Hafermehl . . . . .		0.11—0.11	—
Gerstenmehl . . . . .		0—0	0.05
grobes Roggenmehl . . . . .		0.05	0.01 (Kleie)
Weizenmehl . . . . .		0—0	—
<i>Frisches Fleisch</i>			
Ochsenfleisch . . . . .		0.01—0.01	0.0006—0.0008
Ochsenfleisch . . . . .		0.02—0.01	—
Hühnerfleisch . . . . .		0—0.02	0.0003
Ochsenfleisch, gemahlen . . . . .		0.01—0.06	—
Ochsenleber . . . . .		0	—
Niere . . . . .		0	—

Art der Probe	Zur Analyse verwendete Menge in gr	mg Arsen in 100 gr nach Bang	mg Arsen in 100 gr nach Jadin u. Astruc
<i>Frischer Fisch</i>			
Barsch . . . . .		0.08—0.08	
Hecht . . . . .		0.01—0.02	
„ . . . . .		0.05—0.034	
„ . . . . .		0.04	
Hering . . . . .		0.04	
„ . . . . .		0.08	
„ . . . . .		0.08	
Heilbutt . . . . .		0.06	
„ . . . . .		0.18	
Dorsch . . . . .		0.08	
„ . . . . .		0.05	
„ . . . . .		0.18	
„ . . . . .		0.10	
„ . . . . .		0.15	
„ . . . . .		0.20	(Analyse von Ramberg ausgeführt) 0.41
„ . . . . .		—	
Weissling . . . . .		0.10	
„ . . . . .		0.13	
„ . . . . .		0.10	
„ . . . . .		0.33	
			nach Gautier
Knurrhahn . . . . .			0.0025
„ . . . . .			0.006
„ . . . . .			0.067

Wie aus der Tabelle ersichtlich hat BANG bei seinen Analysen höhere Werte als andere Forscher erhalten. BANG ist der Ansicht, dass die früher ausgeführten Untersuchungen in Bezug auf die Technik mangelhaft waren.

Diese Tabellen geben uns über die in den gewöhnlichen Nahrungsmitteln sich vorfindenden Arsenmengen Aufschluss; ausserdem bilden diese Zahlen zumindestens eine Quelle für das im Tierorganismus eventuell vorkommende Arsen. Dieses kann dem Organismus allerdings auch durch gelegentliche Verunreinigungen oder durch Wasser, welches selten arsenfrei ist, zugeführt werden. Wie unter anderem aus Gautier's Untersuchungen hervorgeht, enthält besonders das Salz-

wasser relativ grosse Arsenmengen. Dieser konnte z. B. zeigen, dass Seewasser, welches einer Tiefe von 5, 10 resp. 5943 m entnommen wurde, einen Arsengehalt von 0.017, 0.025 und 0.080 mg per Liter aufwies. (Gautier 5). Dieses Wasser wurde dem Atlantischen Meer in grossem Abstände von der Küste entnommen. BANG fand im Wasser des Öresund 0.22 und 0.27 mg und im Binnenseewasser (Ringsjö in Schweden) 0.076 und 0.106 mg per Liter. Der gleiche Verfasser hat im Wasserleitungswasser 0.007 mg Arsen per Liter festgestellt, während HOFFMANN nach KUNKEL im Dresdener Wasserleitungswasser nicht weniger als 0.1 mg per Liter konstatierte.

Der Arsengehalt der Erde ist an verschiedenen Stellen gewiss sehr ungleich. ZUCCARI hat nach BANG die Arsenmenge von Erde, die verschiedenen Formationen entnommen worden war, bestimmt und in 100 gr Erde so differierende Werte, wie 0.187 und 6 mg erhalten. Nach ZUCCARI sollte der Arsengehalt der Erde in einem gewissen Zusammenhang mit dem Eisengehalt derselben stehen.

Unter gewissen Umständen ist auch in der Luft Arsen enthalten. Dies ist z. B. in Industriegebieten der Fall, wo nach BAUGH mit dem Rauch grosse Arsenmengen in die Luft gelangen; weiters hat die schwedische Arsenkommission 1905 gezeigt, dass der Staub der Städte arsenhaltig ist. (BANG.)

Als Zusammenfassung der Untersuchungen über das Vorkommen des Arsens in der organischen Welt kann man nach Bang folgenden Kreislauf ansehen. *Arsen findet sich in der Erde und wird dort von der Pflanzenwelt resorbiert. Von dieser gelangt es in die pflanzenfressenden Tiere und von diesen in die fleischfressenden. Das im Meerwasser vorkommende Arsen wird von im Meer wachsenden Algen aufgenommen, gelangt von diesen aus in die Fische und schliesslich in die fischverzehrenden Tiere. Wie man sieht, gibt es gar mannigfache Wege und Möglichkeiten auf denen das Arsen in den Körper des Menschen gelangen kann und man kann auch verstehen, dass das Vorkommen von Arsen im Organismus je nach dem wechselnden Arsengehalt der vom Menschen aufgenommenen Nahrung schwanken wird.*

Aus der grossen Anzahl von Untersuchungen, die ausgeführt wurden, um das normale Vorkommen<sup>2</sup> von Arsen im Harn nachzuweisen, geht deutlich hervor, dass *Arsen allerdings nicht notwendig im Harn vorkommen muss, dass es sich aber anderer seits sehr oft darin vorfindet, wenn dem Körper auch kein Arsen absichtlich zugeführt wurde.* Wie früher hervorgehoben wurde, ist Arsen ein sicherlich oft im Organismus sich vorfindender Stoff; jedoch hat man aber kein Recht diesem die grosse Bedeutung für die Stoffwechselumsetzung zuzuschreiben, wie dies z. B. BERTRAND (2) tun hat wollen.

### 3. Die Verteilung des Arsens im Körper nach verschiedener Art von Arsenzufuhr.

Die eingehendste Zusammenstellung über die Verteilung des Arsens im Körper nach verschiedener Art von Arsenintoxikation wurde von PETRÉN (1) ausgeführt. Zu dieser ist nichts besonderes hinzuzufügen, da sie jedoch in einer schwer zugänglichen Arbeit veröffentlicht wurde und daher ausserhalb Schweden kaum näher bekannt sein dürfte, erlaube ich mir hier das wichtigste derselben in extenso wiederzugeben.

#### *Beobachtungen am Menschen\*.*

»In der Mehrzahl der Fälle hat es sich hier um Personen gehandelt, die durch Zufuhr einer grossen Arsendosis per os (herrührend von Verbrechen, Unglücksfällen und Suicidium) gestorben sind. Nur in einem Falle von LESSER hat es sich um Vergiftung durch Arsenwasserstoff gehandelt. Die Fälle sind nach dem Zeitraum geordnet der zwischen der Zufuhr des Arsens und dem eingetretenen Tode gelegen ist, wobei mit jenem Fall begonnen wurde der den akutesten Verlauf zeigte. Zum Schluss sind in der Tabelle einige Fälle angeführt, wo es sich um oftmals wiederholte Arsenzufuhr gehandelt hat. Ganz zuletzt werden Beobachtungen an zwei ausgegrabenen Leichen mitgeteilt, für die über die Anamnese keine Angaben vorliegen, wo also auch nichts über die Zeit und Art der Vergiftung bekannt ist.

Ausser dem Zeitraume, der zwischen der Einnahme von Arsen und dem Eintritte des Todes liegt, gibt die Tabelle die Menge metallischen Arsens, ausgedrückt in mg — berechnet per kg Organgewicht — an, welche in gewissen Organen des Körpers nachgewiesen wurde. Ich habe zur Aufnahme Leber, Nieren, Verdauungskanal (teils Magen, teils Darm und mitunter beide), Muskeln, Beine und Gehirn ausgewählt, da dies jene Organe sind, in denen Arsen am öftesten bestimmt worden ist.

Verfasser	Lebte nach der ersten Zufuhr von Arsen	Gehalt an metallischem Arsen (ausgedrückt in mg, berechnet per kg Organgewicht)				
		Leber	Nieren	Verschiedene Organe	Muskeln	Gehirn
LUDWIG . . . . .	5 Stunden	7	5	—	—	schwacher Spiegel
» . . . . .	wenige Stunden	33	—	—	—	0.26
» . . . . .	do do	34	51.5	—	1.2	0.4
LESSER . . . . .	5—6 Stunden	33	11	Bein 3.3	3.7	2.8
» . . . . .	6 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> »	45.7	43.5	» 5.6	18.8	7.5
RITTER . . . . .	6—7 »	18	—	—	—	—



Verfasser	Lebte nach der ersten Zufuhr von Arsen	Gehalt an metallischem Arsen (ausgedrückt in mg, berechnet per kg Organgewicht)				
		Leber	Nieren	Verschiedene Organe	Muskeln	Gehirn
CHITTENDEN and SMITH . . . . .	9 Stunden	45	1.35	—	—	Spur
LESSER . . . . .	17 »	26.3	32.3	—	2.3	2.6
RITTER . . . . .	18 »	38	—	—	—	—
BISCHOFF (cit. nach DENIGÉS) . . . . .	18 1/2 »	41	124	Ventrikel u. dndod. 500 Darm 61	12	Minimale Spur
LESSER . . . . .	18 1/2 »	39.8	120	—	12	Spur
» . . . . .	20—21 »	33	10.8	—	—	1.4
GASCARD . . . . .	22 »	44	13	Magen 220 Darm 220	—	0.1
LESSER . . . . .	24 »	22.3	10.9	—	5	1.5
CHITTENDEN and SMITH . . . . .	2 1/2 Tage	3.2	5	—	0.9	Spur
BLAREZ et DENIGÉS	3 »	217	310	Bein 7.5 (Sternum 3.0 Femur 12)	—	2
GARNIER . . . . .	3 »	300	—	Verdauungs- kanal 20	—	2.5
LESSER . . . . .	90 Stunden	1.7	34.5	Bein 3.5	10.5	3
BERGERON . . . . .	5 Tage	14	4	Magen plus Pankreas 9.5	—	2
DELENS et L'HÔTE	5 »	—	—	Darm 5	—	—
ECKELEY . . . . .	»Akuter Ver- lauf«	72	187.5	Magen 172.5 Darm 28.5	—	0.9
ZEYNEK . . . . .	do do	64.5	43	—	—	—
GUARESCI (cit. nach CHITTENDEN . . . . .	do do	10	—	Magen 165 Dickdarm 13	1.1	Spur
JOHNSON and CHIT- TENDEN . . . . .	do do	Alle inneren Organe zusammen			4 gr	Geringe Spur
GASCARD . . . . .	9 Tage	8	7	Magen 2 Dünndarm 6	—	4
LESSER (Vergiftung d. Arsenwasser- stoff) . . . . .	11 »	9.3	0.9	—	0.57	0.41
CHITTENDEN . . . .	2 Wochen	0.35	0.4	Magen 0.21 Darm 0.3	—	Geringe Spur
BLAREZ et DENIGÉS (Verbrechen) . . .	Warschein- lich kurze Zeit	330	365	Bein 2	8.5	2.0

Verfasser	Lebte nach der ersten Zufuhr von Arsen	Gehalt an metallischem Arsen (ausgedrückt in mg, berechnet per kg Organgewicht)				
		Leber	Nieren	Verschiedene Organe	Muskeln	Gehirn
MANX (Fall von der engl. Bierepidemie) . . . . .	Also wahr- scheinlich kein akuter Verlauf	1.5	—	—	—	—
do do	do do	1.7	—	—	—	—
do do	do do	2.4 (Leber, berech- net auf 1,500 gr)	—	—	—	—
BROUARDEL . . . .	1 Jahr	3.8	—	Ventrikelu. Darm 17.5 Wirbeln 4.3 Kranium 4.5 Femur 2	—	Spur
JOHNSON and CHIT- TENDEN (eine seit 1 1/2 Jahren be- grabene Leiche) .	unbekannt	60	60	Magen u. Milz 75 Darm u. Uterus 19.5	3.4	Spur
CHITTENDEN (eine seit 1 Jahr be- grabene Leiche)	„	3.6	18	—	—	3.6
UNDERHILL <sup>1</sup> . . .	chronische Arsenver- giftung	126.2	31.8	Lunge, Milz, Herz, Pank- reas etc. 149.2	3.73	10.6

Beim Studium der Tabellen wenden wir uns zuerst den Analysen über den *Arsengehalt der Leber* zu. Man sieht, dass der höchste Wert 330 mg per kg. Organ beträgt. (BLAREZ et DENIGÉS); 4 Werte liegen über 200 mg (ausser dem gleichen Verfasser auch GARNIER). In zwei dieser Fälle war die Vergiftungsdauer unbekannt (BLAREZ et DENIGÉS); in den beiden anderen (GARNIER: 300 mg, BLAREZ et DENIGÉS: 217 mg) betrug sie drei Tage. Dann finden wir die Werte 72 mg (ECKELEY: »akuter Verlauf«) 64.5 mg (ZEYNEK »akuter Verlauf«) und 60 mg (JOHNSON and CHITTENDEN, Anamnese unbekannt).

Mit Werten zwischen ungefähr 45 und 40 (näher bestimmt 45.7—38) treffen wir nicht weniger als 7 Fälle (LESSER: (1) Dauer von 6 1/2 Stunden, CHITTENDEN and SMITH: 9 Stunden, RITTER: 18 Stunden, BISCHOFF (Nach Denigés): 18 1/2 Stunden, LESSER: 18 1/2 Stunden, GASCARD: 22 Stunden und BROUARDEL: 1 Jahr).

Ein zwischen 34 und 22 mg schwankender Wert begegnet uns in

<sup>1</sup> Nicht in Petré's Arbeit aufgenommen.

6 Fällen, nämlich: LUDWIG, mit einer Dauer von »wenigen Stunden» in 2 Fällen, LESSER in einem Fall — Dauer 5—6 Stunden, in einem anderen 17 Stunden, in einem weiteren 20—21 Stunden und schliesslich in einem Fall 24 Stunden.

Weit geringere Werte sind mehrmals gefunden worden. Diese hat man sowohl bei kurzem wenige Stunden dauernden Verlauf als auch bei Fällen mit langer Dauer angetroffen. Unter den Fällen mit einer Dauer von 5 Tagen oder mehr hat die Arsenmenge nur in dem von BROUARDEL zitiertem Falle (Dauer 1 Jahr) 14 mg überstiegen.

Man kommt also zu dem Resultat, dass die in der Leber angetroffene Arsenmenge bei Vergiftungen, die sehr akut verlaufen (in wenigen Tagen oder noch rascher) durchschnittlich grösser ist, als bei mehr chronischem Verlauf, sowie dass diese nach den Angaben der meisten Forscher bei akuter Vergiftung zwischen 20 und 45 mg schwankt; alles als metallisches Arsen per kg Organ berechnet.

Wenden wir uns den in den Nieren aufgefundenen Arsenmengen zu, so kommen wir zu dem Resultat, dass diese Organe oftmals mehr Arsen enthalten haben als die Leber, immer mit Rücksichtnahme auf die Masse des Organes. Dies gilt nämlich für die folgenden 10 Fälle.

LUDWIG (Fall mit einer Dauer von wenigen Stunden), LESSER (Dauer von 17 Stunden), der gleiche Verfasser (Dauer von 18<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Stunden), BISCHOFF (18<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Stunden), CHITTENDEN and SMITH (2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Tage), BLAREZ et DENIGÉS (3 Tage), LESSER (90 Stunden), ECKELEY (»akuter Verlauf«), CHITTENDEN (2 Wochen) und BLAREZ et DENIGÉS (unbekannte Dauer).

Es ist in der Tat auffallend, dass die Arsenmengen in 4 Fällen mit einer Vergiftungsdauer von höchstens 9 Stunden und wo diese sowohl in der Leber als auch in den Nieren bestimmt wurden, immer in der Leber grösser waren als in den Nieren. Unter 13 Fällen (oder 17 wenn wir teils die beiden in der Tabelle von BLAREZ et DENIGÉS angeführten, teils die mit »akutem Verlauf« bezeichneten mitrechnen) mit einer Dauer von 17 Stunden oder mehr, bei denen auch beide Bestimmungen ausgeführt wurden, war dagegen der Arsengehalt in den Nieren in nicht weniger als 7 (oder bei 9 von 17 Fällen) grösser als in der Leber.

Da die akutesten Fälle in so geringer Anzahl vorhanden sind, lässt sich gewiss über die Grösse der Wahrscheinlichkeit diskutieren, ob dieser Unterschied zwischen den akutesten und den weniger akuten Fällen einer Zufälligkeit zuzuschreiben ist oder nicht. Es scheint mir jedoch am ehesten richtig zu sein, dies nicht als eine reine Zufälligkeit zu betrachten. Unter der Voraussetzung, dass das Resultat meiner Zusammenstellung keine Zufälligkeit sei, dass das Arsen sich also zuerst, d. h. während der ersten Stunden nach der Aufnahme desselben in den Verdauungskanal, in der Leber ansammelt, so führt nach dem Verlaufe einer Anzahl von Stunden (nach ungefähr 12) das Bestreben der Nieren das aufgenommene Gift aus-

zuscheiden zu dem Resultat, dass sich in den Nieren oft mehr Arsen anhäuft als in der Leber.

Wenn wir uns nun den Untersuchungen des *Verdauungskanals* zuwenden, so sei zuerst hervorgehoben, das ich von den Analysen, die sich mit dessen Inhalt beschäftigen, absehe, da meiner Ansicht nach die Arsenmengen bei derartigen Fällen von rein akuter Vergiftung per os von geringem Interesse zu sein scheinen. Besondere Untersuchungen des Verdauungskanals, d. h. des Ventrikels oder der Darmwandungen sind nicht in allzu vielen Fällen ausgeführt worden. Diese ergaben als Resultat, dass der Arsengehalt der Wände des Verdauungskanals in 4 Fällen grösser gewesen ist als in der Leber und in den Nieren. Nämlich: BISCHOFF: Dauer von 18<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Stunden, GASCARD: 22 Stunden, ECKLEY »akuter Verlauf« (viel grössere Menge als in der Leber, aber etwas geringere als in den Nieren), GUARESCI (cit. nach Chittenden) (akuter Verlauf, nur die Leber wurde untersucht, nicht aber die Nieren). In 5 anderen Fällen war dagegen der Arsengehalt des Verdauungskanals geringer als der der Leber und der Nieren. Nämlich GARNIER: Dauer von 3 Tagen (keine Analyse der Nieren), BERGERON, DELENS et L'HOTE: 5 Tage (in diesem Falle doch etwas grösser als in den Nieren, aber etwas geringer als in der Leber), GASCARD: 9 Tage, CHITTENDEN: 2 Wochen und BROUARDEL: 1 Jahr (keine Analyse der Nieren).

Es wäre eine grössere Anzahl von Fällen wünschenswert und teilweise gebietet es auch an Zeitangaben, doch sprechen die Fälle dafür, dass der *Verdauungskanal während des ersten Tages nach einer akuten Arsenvergiftung per os mehr Arsen als Leber und Nieren enthält, dass aber die Menge des Arsens im Verdauungskanal später, zumindestens in Hinsicht auf die Leber, geringer ist.* Dieses Resultat ist in der Tat keinesfalls unerwartet.

In 25 Fällen wurde die Arsenmenge gleichzeitig *im Gehirn* und in der Leber bestimmt. (In vielen Fällen auch in den Nieren). In 24 von diesen Fällen war die Arsenmenge im Gehirn gewöhnlich bedeutend geringer als in der Leber (und auch in den Nieren, wenn eine Bestimmung mit diesem Organe ausgeführt wurde). Nur in einem einzigen Fall (LESSER<sup>1</sup>) wurde im Gehirn eine grössere Arsenmenge als in der Leber angetroffen. Dieser bildet also eine isoliert dastehende Ausnahme von der Regel, dass man im Gehirn bedeutend geringere Arsenmengen als in der Leber und in den Nieren antrifft. *Meist sind im Gehirn nur Spuren zu finden.*»

»Richten wir unserer Aufmerksamkeit auf die *Analyse der Muskeln*, so sehen wir das der Arsengehalt derselben nur in einem einzigen Fall (LESSER, Dauer von 90 Stunden) grösser war als der der Leber, während die Muskeln in 12 anderen Fällen weniger Arsen als Leber und Nieren enthielten. Für 7 dieser 12 Fälle hat es um einer duration von max. 24 Stunden gehandelt. Für 3 der verbleibenden 5 Fälle liegt keine hinreichend bestimmte Zeitangabe vor (GUARESCI

<sup>1</sup> Mann muss sich in der Tat fragen, ob dieser verblüffend niedrige Wert für die Leber nicht auf einem Schreibfehler (von Lesser) beruht.

und BLAREZ et DENIGÉS) und bei einem der restierenden Fälle handelte es sich um eine Vergiftung durch Arsenwasserstoff (LESSER), also einer Intoxikation von ganz anderer Art. Das Resultat dieser Beobachtungen kann man schwerlich als Unterlage zu der Annahme benützen, dass sich nach dem Verlaufe von einem Tage in den Muskeln mehr Arsen als in der Leber ansammle, da sich dieser Schlusssatz nur auf eine einzige Beobachtung stützen würde, die, wie oben erwähnt, sehr auffallend erscheint. Das Gehirn hat nur in einem einzigen Falle (LESSER: Dauer von 17 Stunden) mehr Arsen enthalten als die Muskeln, sonst immer weniger.

In 6 Fällen von akuter Arsenvergiftung (3 von LESSER) und in einem von chronischer (BROUARDEL) liegt eine Untersuchung der

Verfasser	Tier	Art der Arsenszufuhr	Lebte nach d. ersten Arsenszufuhr
ULLMAN . . . . .	Kaninchen	intravenös	15 Min.
DOGIEL . . . . .	Hund	per os	60 »
» . . . . .	»	»	65 »
» . . . . .	»	»	98 »
DENIGÉS . . . . .	»	»	2 $\frac{1}{2}$ »
LUDWIG . . . . .	»	»	wenige Stunden
» . . . . .	»	»	do do
RITTER . . . . .	»	ohne Angabe	8 $\frac{1}{2}$ St.
» . . . . .	»	»	10 »
» . . . . .	»	»	11 »
» . . . . .	»	»	14 »
SCOLOSUBOFF . . . . .	»	Injektion	17 »
DUTCHER a. STEEL . . . . .	»	per os	1 Tag
DENIGÉS . . . . .	»	Injektion	47 St.
JOHNSON a. CHITTENDEN . . . . .	»	per os (täglich eingeführt)	1 Woche
RYAN . . . . .	»	Subcutan, (Wiederholt)	8 Tage
ULLMAN . . . . .	Kaninchen	Atoxyl (intravenös)	8 »
DENIGÉS . . . . .	»	per os, tägl. Zufuhr.	9 »
» . . . . .	»	» » » »	9 »
ULLMANN . . . . .	»	Kakodylsäure Intravenös, (nach d. 2 inject, wurde d. Tier getötet, keine Symptome)	2 Wochen
SCOLOSULOFF . . . . .	»	per os	2 »

Knochengewebe vor. Der Arsengehalt derselben ist durchwegs niedriger gewesen, als der anderer Organe (mit Ausnahme des Gehirns) und nähert sich derselbe nach diesen Analysenresultaten dem des Gehirns.»

Petrén hat auch eine Zusammenstellung über die Verteilung des Arsens in den Organen des Körpers nach dem Einführen von Arsenpräparaten bei Tieren ausgeführt. Petré hat hier, gleich wie in der vorhergehenden Tabelle, die Werte für den Arsengehalt immer in metallischem Arsen und ausserdem die Menge desselben in mg per kg. des betreffenden Organs ausgedrückt. Wo nichts anderes erwähnt wird, geschah die Zufuhr des Arsens immer in der Form von anorgischer Präparate.

Gehalt an metallischem Arsen. (berechnet in mg per kg Organgewicht)

Leber	Nieren	Verschiedene Organe	Muskeln	Gehirn
71	43	—	—	Deutl. Spur
218	—	—	—	—
244	—	—	—	—
338	—	—	—	—
59	14.5	Knochen 1.0	5.5	0.9
84	—	—	—	5
53	—	—	—	4
29	—	—	—	—
25	—	—	—	—
27	—	—	—	—
34	—	—	—	—
Spur	—	—	—	12
6.8	3	Magen 4.5 Darm 6	7.4	7.5
31	11.5	Knochen 1.2	5	0.6
10	5	Darm 20	—	Schwache Spur
12.5	—	—	—	—
27	Spur	Knochen Spur	—	—
39.5	10.5	Knochen 1.4	2.2	1.1
36.5	11.5	Knochen 1.5	2.0	1.0
Spur	0	0	—	—
59	—	—	—	88.5



Verfasser	Tier	Art der Arsenzufuhr	Lebte nach d. ersten Arsenzufuhr
RYAN . . . . .	Hund	per os (mimals)	19 Tage
DUTCHER u. STEEL . . . . .	„	per os	21
HAMBERG . . . . .	„	per os (meist täglich)	26
SCOLUSBOFF . . . . .	„	per os	1 Monat
„ . . . . .	„	„ „	weniger als 1 Monate
HEFFTER . . . . .	„	per os aber einige Tage auch subkut	6 Monate
CLOETTA . . . . .	Kaninchen	per os	10 „
HEFFTER . . . . .	Hund	per os aber auch subkut.	1 1/2 Jahr
CLOETTA . . . . .	„	per os	lange Zeit
CHITTENDEN . . . . .	„	per os (deutlich wieder- holte Dosen	keine be- stimmte An- gabe
<i>Versuche der Kommission</i>			
	Kaninchen	die Haut wurde mit 30 % As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> salbe eingeschmiert	3 Tage
	„	Einatmung von reichl. Mengen von Arsen im Käfig	48 „
	„	desgl. geringe Mengen	38
	„	per os (Kaisergrün)	52 „

Dazu fügt PETRÉN:

»Wenn wir uns auch hier zuerst den *Analysen der Leber* zuwenden, so finden wir, dass die höchsten Werte etwas höher als beim Menschen liegen (nämlich 338 mg berechnet per kg Organgewicht). Die höchsten Werte (218—338 mg) gehören den am akutesten verlaufenden Vergiftungen an, nämlich denen per os mit einer Dauer von 60—98 Minuten (DOGIEL).

Prüft man die übrigen Analysenzahlen für die Leber, so findet man, dass in 7 Fällen, wo die Zeit zwischen der Einführung des Arsens und dem Eintreten des Todes von 2 1/2 bis 14 Stunden schwankte (wobei ich allerdings annahm, dass »wenige Stunden« we-

## Gehalt an metallischem Arsen. (berechnet in mg per kg Organgewicht)

Leber	Nieren	Verschiedene Organe	Muskeln	Gehirn
10.8	—	—	—	—
1.5	7.5	Darm 1.5	1.4	3
10.2	9.8	Ventrikel 0 Darm 0.56	2.7	2.3
Spur	—	—	21	42
27	—	—	2.5	—
23.7	—	—	—	—
18.8 i. d. ganzen Leber	—	—	—	—
13.4	—	Fesselbein 1.8, Knochen d. Extremitäten 1.6, Becken- knochen 4.5	—	—
24 mg i. d. ganzen Leber	—	—	—	23 mg im ganzen Gehirn
10	4.4	—	2	Spur
16	13	Lungen 4	—	Gehirn + Rückenmark 0
6.2	9.6	> 6.7	—	1.4
1.2.	2.4	> 0.8	—	0
6.8	2.9	> 2.5 Knochen 9.7	—	5.5

niger als 14 bedeuten) die Menge des Arsens in der Leber durchschnittlich 43.4 mg betragen hat (immer per kg Organgewicht berechnet).

Bei einer Zeitdauer von 17 Stunden bis 14 Tagen (nämlich in 10 Fällen) wurde ein Durchschnittswert von 22.2 erhalten (wenn nämlich die Fälle mit Spuren von Arsen als 0 Arsen mitgerechnet werden).

Für die 9 Fälle mit einer Dauer von 19 Tagen und darüber ergab sich dagegen nur ein Arsendurchschnittswert von 14.5 mg. Wie es scheint, hat es sich bei diesen Beobachtungen nahezu immer um eine Arsenzufuhr per os gehandelt.

Überblickt man diese Zusammenstellung der Analysenresultate, so können wir nicht vermeiden zu dem Schlusssatz zu gelangen, dass

nämlich dass *der Arsengehalt in der Leber im allgemeinen umso grösser ist, je kürzer die Dauer der Vergiftung gewesen ist*. Dies hat sich schon aus den Bestimmungen beim Menschen ergeben, noch deutlicher geht dies aus den Tierversuchen hervor.

Je kürzer der Verlauf der Vergiftung gewesen ist, desto grösser ist indessen offenbar auch die Arsendosis gewesen, um die es sich handelte. Es kann deshalb nur als natürlich erscheinen, dass die Fälle von kurzer Dauer auch eine grössere Menge Arsen in der Leber enthalten als dies bei den Fällen, die nach der Intoxikation länger gelebt haben, der Fall ist. Diese Art der Betrachtung dürfte wohl unzweifelhaft die richtige sein. In diesem Zusammenhang muss indessen hervorgehoben werden, dass das Analysenresultat uns andererseits darauf schliessen lässt, *dass sich das Arsen bei fortgesetzter Zufuhr des Giftes nicht in der Leber anhäuft*.

In Zusammenhang hiermit sei nämlich darauf aufmerksam gemacht, dass es sich, wie aus den Angaben in den Tabellen hervorgeht, bei fast allen Fällen mit einer Dauer von mehr als einem Tage um wiederholte Zufuhr von Arsen gehandelt hat. Eine Ausnahme in dieser Hinsicht bildet, wie es scheint, nur eine Beobachtung von DUTCHER und STEEL (SCOLOSUBOFF's ältere als zweifelhaft zu betrachtende Analysen sind hierbei beiseite gelassen). Wie sich aus der Tabelle ergibt, hat diese wiederholte Zufuhr in der Mehrzahl der Fälle per os stattgefunden und wenn wir uns auch der von CLOETTA (1) und HAUSMANN festgestellten Tatsache erinnern, dass die Resorption im Darm bei wiederholter Zufuhr per os mehr und mehr unvollständig werden kann, so erschüttert der Einfluss dieses Faktors doch keineswegs meinen obigen Schlusssatz, dass die Beobachtungen die Annahme einer Anhäufung von Arsen in der Leber nicht stützen.

Die *Analysen der Nieren* waren weniger zahlreich (nur 12) als beim Menschen. Alle weisen indessen einen niedrigeren Wert als für die Leber auf und zwar mit einer einzigen Ausnahme (HAMBERG) einen ausgesprochen niedrigeren Wert. Hier tritt indessen die Abnahme der Arsenmenge in Körper, im Gegensatz zu dem Verhalten der Leber, längere Zeit nach der Einnahme des Giftes nicht zutage.

Der Umstand, dass die Werte für die Nieren bei diesen Tierversuchen niedriger gewesen sind als wie für die Leber, eine Erscheinung die beim Menschen in nicht weniger als 10 Analysen nicht zutraf, scheint für den Schlusssatz zu sprechen, dass die Nieren des Menschen in grösserem Masse Arsen aufnehmen als die des Hundes und Kaninchen, mit anderen Worten, dass diese Organe das Arsen beim Menschen mit grösserer Energie zu eliminieren versuchen als dies bei genannten Tieren der Fall ist. Andererseits sei zugegeben, dass man diesen Schlusssatz nur mit einer gewissen Reservation ziehen kann, da nämlich die Verschiedenheiten aus einer Zufälligkeit beruhen könnten.

Eine Analyse des Verdauungskanal's wurde nur in 4 Fällen ausgeführt. Diese wenigen Zahlen geben also keine Möglichkeit für einen Schlusssatz.

SCOLOSUBOFF hat, was wohlbekannt ist, *im Gehirn* verhältnissmäs-

sig viel Arsen gefunden, in drei verschiedenen Fällen sogar mehr als in der Leber.

Die Mehrzahl der Forscher hat indessen im Gehirn bedeutend weniger Arsen als in der übrigen Organen angetroffen, meistens nur Spuren. Die Tabell zeigt, dass dies für nicht weniger als 8 Fälle gilt. Die erwähnten Analysen von SCOLOSUBOFF sind mehrmals von verschiedenen Beobachtern einer eingehenden und abweisenden Kritik unterzogen worden. Ich gehe darauf nicht ein, sondern begnüge mich mit der Äusserung, dass ich mich meinerseits der ausgesprochenen Meinung anschliesse, dass sie mit Skepsis zu betrachten sind. Nur DUTCHER und STEEL sind zu einem Resultat gekommen, dass einigermaßen mit dem von SCOLOSUBOFF übereinstimmt. Man muss allerdings hinzufügen, dass auch CLOETTA's (1) Beobachtungen entschieden in die gleiche Richtung zeigen, wie die von SCOLOSUBOFF.

Fasst man sämtliche Beobachtungen zusammen, so scheinen mir doch starke Gründe dafür zu sprechen, dass *die Arsenmenge bei diesen Säugetieren wie auch beim Menschen im Gehirn bedeutend geringer ist als in den übrigen inneren Organen.* (Mit Ausnahme des Knochensystems, das nach mehreren Analysen nur einen wenig grösseren Arsengehalt zeigte als das Gehirn). Besonders CLOETTA's (1) Beobachtungen zwingen uns jedoch dazu, es als eine offene Frage zu betrachten, ob es nicht doch Ausnahmen von dieser Regel gibt.

*Muskelanalysen* wurden 11 mal ausgeführt. Sie weisen eine ausgesprochen geringeren Arsenmenge auf als die Nieren. Eine Ausnahme in dieser Hinsicht bilden jedoch die beiden Beobachtungen von DUTCHER und STEEL sowie ein Fall von SCOLOSUBOFF, welcher jedoch mit grösser Skepsis beurteilt werden soll (vergleiche oben). Bei den beiden Beobachtungen von DUTCHER und STEEL ist die Arsenmenge in der Leber und den Muskeln nämlich ungefähr gleich gross gewesen.

In 6 Fällen sind *Analysen des Knochensystems* ausgeführt worden. Diese stimmen gut mit den Analysen beim Menschen überein, dass nämlich die Arsenmenge in den Knochen geringer als in den übrigen Organen ist, aber dass sie sich der des Gehirns nähert. Im auffallendsten Gegensatz hierzu steht indessen das Ergebnis der einzigen Analyse des Knochensystems, welche von der Kommission ausgeführt wurde. Das Resultat derselben war nämlich eine grössere Arsenmenge des Knochensystems als irgend eines inneren Organs (einschliesslich der Leber). Die Analyse ist allerdings ihrem Ausfalle nach alleinstehend; da wir jedoch der Ansicht sein müssen, dass die hierbei zur Anwendung gelangte Analysenmethode vor den früher verwendeten bestimmte Vorteile besitzt, so will ich doch dafür halten, die Frage nach dem Arsengehalt der Knochen, verglichen mit dem anderen Organe als offenstehend zu betrachten.»

In den Versuchen, die die Kommission ausgeführt hat, findet man, dass zwei Tiere in den Nieren einen grösseren Arsengehalt aufwiesen als in der Leber. PETRÉN macht darauf aufmerksam, dass dies wahrscheinlich mit dem Verhältnisse im ursächlichen Zusammenhang gestanden ist, dass das Arsen den Tieren während längerer Zeit zu-

Verfasser	Tier	Art der Arsenzufuhr	Lebte nach d. ersten As-zufuhr
MC INTOSH a. FILDES . . .	Kind	Starb an Salvarsanvergiftung	—
» . . .	Kaninchen	Intravenös	3 St.
» . . .	»	0.15 gr Neosalvarsan	6
» . . .	»	»	24 »
» . . .	»	»	72 »
» . . .	»	0.05 gr Neosalvarsan, 2 mal täglich, während 4 Tagen	12 »
» . . .	»	»	36 St. nach d. letzten Injektion
» . . .	»	»	60 St.
» . . .	»	»	24 »
» . . .	»	»	24 »
» . . .	»	»	24 »

Verfasser	Tier	Art der Arsenzufuhr	Lebte nach d. ersten As-zufuhr
»MOREL et MOURIQUAND . .	Kaninchen	Intramuskuläre Injektion	2 Tage
» . .	Hund	»Injektion»	8 St.
» . .	»	»Injektion» 3 mal	Wahrsch. wenige Tage
ULLMANN . . . . .	Kaninchen	Intravenös	12 Min.
» . . . . .	»	»	6 Tage
» . . . . .	»	»	12 »
		3 Injektionen	
» . . . . .	»	Subkutan	12 »
» . . . . .	»	Intramuskular	28 »
» . . . . .	»	Intramuskular u. Subkutan (3 Injekt.)	28 »
» . . . . .	»	Intramuskul. u. Subkutan	42 »

<sup>1</sup> Druckfehler von PETRÉN da es angegeben wird, dass die Ziffern die Arsenmenge in

Gehalt an Salvarsan<sup>1</sup> (berechnet in mg für das ganze Organgewicht)

Leber	Nieren	Verschiedene Organe	Muskeln	Gehirn
In den übrigen Organen viel Arsen				0
50	—	—	—	Spur?
75	—	—	—	Spur?
120	—	—	—	0
25	—	—	—	0
50	—	—	—	10
75	—	—	—	4
75	—	—	—	0
12	—	—	—	0
10	—	—	—	0
50	—	—	—	0.

## Gehalt an Arsen ausgedrückt in mg per kg Organgewicht

Leber	Nieren	Verschiedene Organe	Muskeln	Gehirn
4.1	0.6	—	—	0.6
14	< 0.0067	—	—	0
6.7	8	—	—	< 0.0018
133	17	—	—	0
6.5	40	Knochen 1.7	—	Spur
114	36	Knochen deutl. Spur <sup>1</sup> Ventrikel u. Darm 96	—	0
7.7	13	—	—	0
17	22.5	—	—	Spur
35	100	—	—	0
27	40	—	Spur	0.

den Organen angeben.



Verfasser	Tier	Art der Arsenzufuhr	Lebte nach d. ersten As- zufuhr
BERGMANN <sup>1</sup> . . . . .	Kaninchen	Intravenöse Injekt. während <sup>1</sup> / <sub>2</sub> Jahr mit ca 1 Woche Zwischenzeit. Salvarsan entspr. 30 mg Arsen.	ca <sup>1</sup> / <sub>2</sub> Jahr
„ . . . . .	„	„	„
„ . . . . .	„	„	„
FRÄNKEL u. ULRICH <sup>1</sup> . . .	Mann	Salvarsan intravenös (in Se- rum gelöst) starb an Leu- kämie.	Letzte Dosis 3 Monate vor dem Tode

geführt wurde, als dies bei den übrigen Tierversuchen, wo sowohl Nieren und Leber untersucht wurden, der Fall gewesen ist. Ein solches Überwägen der Arsenmenge findet sich auch bei einem Teil der Untersuchungen, die mit Organen vom Menschen ausgeführt worden sind, vor. (LUDWIG, LESSER, BISCHOFF, BLAREZ et DENIGÈS, ECKELEY.) PETRÉN vermutet, dass dieser Unterschied in der Verteilung des Arsens damit im Zusammenhang stehen könne, dass sich das Arsen beim Menschen früher in der Leber ansammelt, als dies bei den Tieren der Fall ist.

Vorstehende Tabelle s. 22 u. f. bezieht sich auf Beobachtungen nach der Zufuhr von Salvarsan.

Diese Beobachtungen beziehen sich auf den Todesfall eines Kindes nach einer Salvarsaninjektion, amsonsten auf Tierexperimente. Das Salvarsan wurde hier teils subkutan, teils intravenös eingespritzt.

Betrachten wir zuerst den *Arsengehalt in der Leber*, so finden wir, dass die Werte in ganz besonders hohem Grade geschwankt haben, nämlich von 120<sup>2</sup> (MC INTOSH und FILDES, Kaninchen, intravenöse Injektion, Dauer 24 Stunden) herab bis zu 4.1 (MOUREL et MOURIQUAND, Kaninchen, intravenöse Zufuhr, Dauer 2 Tage). — — — — Im übrigen haben die Werte jedoch hier, in einer Weise die einigermaßen mit den Beobachtungen nach den Zufuhr per os beim Menschen übereinstimmen, zwischen 17 und 75 mg geschwankt. (5 Analysen von ULLMANN und 8 von MC INTOSH und FILDES.) Aber auch die niedrigeren Werte sind vertreten, nämlich 14, 6.7 resp. 4.1 (MOUREL et MOURIQUAND) 7.7 resp. 6.5 (ULLMANN) sowie 10 resp. 12 (MC INTOSH und FILDES).

Versucht man auch hier die Analysen nach der Zeit die zwischen der Zufuhr des Giftes und dem Eintritt des Todes verflissen ist, zu verteilen, so erhalten wir 5 Fälle mit einer Dauer von höchstens 24

<sup>1</sup> Nicht in der Arbeit von PETRÉN.

<sup>2</sup> Die Werte von Mc Intosh und Fildes geben Salvarsan, nicht Arsen, an.

## Gehalt an Arsen ausgedrückt in mg per kg Organgewicht

Leber	Nieren	Verschiedene Organe	Muskeln	Gehirn
0.6	0.9	Herz, Lungen, Blut u. Darm 1.9	—	u. Rücken- mark 0.2
0.65	0.9	» » 2	—	0.2
1.1	0.6	» » 1.6	—	0.6
1.0	0.5	» » 1.8	—	0.5
30.2	15.4	Herz 2.5 Lunge 4.6 Milz 4.5	—	1.5

Stunden und einer Arsenmenge von 58.4 mg (immer per kg Organgewicht berechnet) aber 15 Fälle mit längerer Dauer und nur 35.7 mg. Es scheint mir jedoch, dass eine nähere Prüfung der Ziffern es als in hohem Grade ungewiss erscheinen lässt, ob man dieser kleinen Differenz irgend eine Bedeutung zumessen darf.

Was den *Arsengehalt der Nieren* betrifft, so war der in nicht weniger als 6 von 11 Fällen grösser als in der Leber. Bei 5 von diesen Fällen, wo die Dauer der Vergiftung bekannt gewesen ist, hat diese mindestens 6 Tage betragen. (Zwischen 6 und 42 Tagen schwankend.) Wofern die Beobachtung einen Schlusssatz zulassen sollte, würde es der sein, dass das Arsen nach hinreichender Zeit, nach Salvarsanbehandlung eine bedeutende Tendenz zeigt sich in den Nieren anzusammeln, was also dem Bestreben des Organismus zuzuschreiben ist, das Gift auf diesem Wege zu eliminieren.

Was schliesslich *das Gehirn* betrifft, so hat MOUREL und MOURIQUAND einmal im Gehirn gleichviel Arsen wie in den Nieren gefunden, und MC INTOSH und FILDES haben zweimal eine nicht ganz geringe bestimmbare Menge Arsen im Gehirn festgestellt; in allen anderen Fällen hat die Untersuchung des Gehirns entweder kein oder nur eine Spur von Arsen ergeben. Diese Beobachtungen sprechen also dafür, dass sich nach der Zufuhr von Salvarsan im Gehirn eine noch bedeutend geringere Menge Arsen ablagert als dies nach der Einnahme von  $\text{As}_2\text{O}_3$  per os der Fall ist.

Als *das wichtigste Resultat dieser Analyse*, soweit es für die eigentliche Aufgabe dieser Arbeit Interesse hat, *erachte ich die Feststellung der ungleichen Verteilung des Arsens, die man bei den verschiedenen Formen von Arsenvergiftungen, in den verschiedenen Organen konstatieren kann.* Dies tritt besonders dadurch scharf hervor, dass sich das Gehirn nach einer Salvarsanzufuhr bedeutend freier von Arsen hält als dies nach einer Zufuhr von  $\text{As}_2\text{O}_3$  der Fall ist. Die Ziffern sprechen auch dafür dass das Arsen nach der Zufuhr von Salvarsan

ein verhältnismässig grösseres Bestreben haben soll, sich nach dem Verlaufe einiger Zeit in den Nieren anzusammeln, als nach der Zufuhr von Arsenik. Dieser Unterschied ist jedoch weit schwächer hervortretend.

Aus dieser Darstellung geht im übrigen klar hervor, *dass die eingewurzelte Vorstellung von dem grossen Bestreben des Arsens sich vor allem in der Leber anzusammeln, nicht unwesentlich erschüttert worden ist*;<sup>1</sup> jedenfalls wenn man sich an den perzentuellen Gehalt des Organs an Arsen hält. Es hat sich nämlich gezeigt, dass die Wände des Verdauungskanal während der ersten Zeit nach der Zufuhr des Arsens per os mehr solches als die Leber enthalten, eine Ausnahme, die doch vielleicht ganz selbstverständlich erscheinen kann, dass es aber nach dem Verlaufe etwas längerer Zeit vorkommt, dass der Arsengehalt der Nieren grösser als der der Leber ist. Nach dem eigenen Versuche der Kommission erscheint es weiters als eine offene Frage, ob das Knochensystem später nicht möglicherweise einen grösseren Gehalt an Arsen aufweisen kann als die Leber.

Das in diesem Zusammenhang wichtigste Resultat unserer Untersuchung der vorliegenden Analysen über die Verteilung des Arsens in den verschiedenen Organen des Körpers ist also, dass sich bei einer Intoxikation von  $\text{As}_2\text{O}_3$  im Gehirn mehr Arsen ablagert (wenn auch in diesen Fällen weniger als in anderen Organen) als bei einer Intoxikation mit Salvarsan, wo das Gehirn oft ganz frei von Arsen verbleibt. Was mir in diesem Zusammenhang Bedeutung zu besitzen erscheint, ist die prinzipielle Feststellung dessen, *dass man bei Intoxikationen mit verschiedenen Arsenverbindungen eine prinzipielle verschiedene Art der Verteilung des Arsens in den verschiedenen Organen erhalten kann.*<sup>1</sup>

Die von BERGMANN, FRÄNKEL und ULRICH gemachten Beobachtungen weichen nicht prinzipiell von oben angeführtem ab.

## K A P. II.

### Geschichtliches über die Wege für die Ausscheidung des Arsens aus dem Körper nach der Zufuhr desselben in medikamentöser oder anderer Absicht.

#### A. Die Ausscheidung des Arsens durch die Harnwege und den Darmkanal.

##### 1. Anorganische Arsenpräparate.

Eine Angabe über die Ausscheidung des Arsens aus dem Körper nach Zufuhr von anorganischem Arsenpräparate findet man bei SCHÄFER (1860) der bei einem Arsenikesser, welcher (tägl.?)  $\text{As}_2\text{O}_3$

<sup>1</sup> Kurziviert von mir.

in einer Menge von 140 mg zu sich genommen hatte, das Arsen im Harn in wägbarer Menge nachweisen konnte. In einem anderen Fall, wo die Arsendosis 320 mg erreicht hatte, konnte er nur unwägbare Spuren nachweisen. Auch CRAIG-MACLAGAN hat Arsen im Harn eines Arsenikessers gefunden. Über die Menge gibt er nichts an.

Während also SCHÄFER nur kleine Arsenmengen im Harn gefunden hat, konnten dagegen BÜCHNER und KNAPP ansehnliche Quantitäten dieses Stoffes im Harn von Arsenikessern nachweisen. So geben diese an, dass sie in einem Falle, wo die täglich eingenommene Arsenikmenge 50 mg betragen hat nicht weniger als 29.2 mg Arsen im Tagesharn nachweisen konnten. Bei 4 Arsenikessern, von denen der eine während 36 Jahre Arsenik eingenommen hatte, konnten sie im Durchschnitt 32.6, 29.2, 18.5 und 27.1 mg per Tag nachweisen. Nach HEFFTER (3) sind diese Werte indessen auf Grund der von BÜCHNER und KNAPP verwendeten unzuverlässigen Methode zu hoch.

DIXON MANN hat Arsen im Harn einer Person, die ein einzigesmal eine Dosis Arsen eingenommen hat, nachweisen können und SEVERI (1) sowie SCHERBATSCHJEFF haben die Anwesenheit dieses Stoffes im Harn von Tieren nach der Zufuhr von Arsen feststellen können. Später haben eine Anzahl von Forschern nach am Menschen und Tier angestellten systematischen Untersuchungen bestätigen können, dass nach der Einnahme von Arsen, dieses zumindestens teilweise von Urin ausgeschieden wird. (HEFFTER, CLOETTA, HAUSMANN, ALMKVIST und WELANDER u. a.)

HEFFTER (1) hat in Bezug auf die Ausscheidung des Arsens nach Zufuhr von solchem am Menschen Versuche angestellt. Patienten welche eine Arsenikdosis von per os 19 mg, subkutan 15 mg oder per rectum 15 mg erhalten haben, zeigten im Harn *zusammen* 1.6 mg, 1.6 mg und 0.3 mg. Die auf diesem Wege ausgeschiedene Arsenmenge erreichte also höchstens 8—10 % der zugeführten Menge.

Später hat HEFFTER (3) die Verhältnisse für das Arsen im Harn und in den Faeces von Hunden untersucht, von denen einige arsenige Säure per os in Substanz und einige arseniksaures Natrium subkutan erhielten. Er führte das Arsen in langsam steigender Dosis zu und konnte so zeigen, dass ein Hund der im Verlaufe von 15 Monaten nach und nach bei einer Tagesdosis von 55 mg arseniger Säure per os angelangt ist, mit dem Harn und den Faeces nur 4 % und 14 % der zugeführten Arsenmenge ausschied. Wenn er anstatt dessen 60 mg des oben erwähnten arsenigsauren Natriums injizierte, so erschienen 4 % des Arsens im den Faeces und 18 % im Harn und in einem anderen Fall bei einer Injektion von 50 mg 3.6 und 19 %. Im Anschluss an diese Untersuchungen hat HAUSMANN ähnliche angestellt und konnte er dahin gelangen, dass der Versuchshund eine weitgehend Toleranz für Arsen per os in Substanz erreichte, so dass z. B. ein Hund, der während des Verlaufes von 1½ Jahren Arsen in dieser Form in einer Reihe von Serien eingenommen hat,

nicht weniger als 1.30 gr. arseniger Säure zweimal per Woche vertragen konnte.

Nach einer Versuchszeit von ungefähr 5<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Monaten wurde der Harn auf den Arsengehalt untersucht. Es konnte aber keine wägbare Menge konstatiert werden. Bei einer ungefähr gleichzeitig ausgeführte Analyse der Faeces konnten dagegen nicht weniger als 77.02 % der täglich zugeführten Arsenmenge (die zu dieser Zeit über ein Gramm betrug) nachgewiesen werden. Während des späteren Teiles der Versuchsperiode vertrug der Hund das Arsen schlechter, weshalb geringere Mengen zugeführt wurden, so dass er z. B. ca 10 Monate nach Beginn des Versuches »nur« 0.44 gr arsenige Säure zweimal per Woche einnahm. Nachdem die Arsenzufuhr ca 12 Monate gedauert hat, wurden Urin und Faeces einer Untersuchung unterzogen und enthielt der Harn 3.05 % und die Exkremente 41.03 % der zugeführten Arsenmenge und nach 5 resp. 6 Monaten waren die entsprechenden Zahlen 4.9 und 29.53 %. Während dieser Untersuchung betrug die eingenommene Arsenmenge 1.20 gr zweimal wöchentlich.

In der Erscheinung, dass die Arsenmenge im Harn sich nach einer gewissen Zeit im Verhältnis zu der eingegebenen Arsenmenge prozentuell gesehen einigermaßen konstant hält, dass sie aber in den Faeces so schwankend ist, will HAUSSMANN eine Möglichkeit sehen, dass sich das Arsen nach einer längeren Dauer der Zufuhr entweder mit Hinsicht auf die Art der Ausscheidung verändert oder dass es auch im Körper Komplexverbindungen eingeht, wodurch es sich dem Nachweise entzieht. HAUSSMANN'S Untersuchungen stimmen insofern gut mit denen von HEFFTER überein, als beide die überwiegenden Arsenmengen in den Faeces nachgewiesen haben, während sie im Harn nur einen geringen Anteil dieses Stoffes wiederfinden konnten.

Ähnliche Untersuchungen sind auch von CLOETTA (1) ausgeführt worden, der jedoch zum Unterschiede von obigen Forschern dem Versuchstiere das Arsen in gelöster Form per os zuzuführen suchte. So fütterte er einen Hund mit einer Lösung von arseniger Säure und konnte ihm nach einer gewissen Zeit 25 mg  $\text{As}_2\text{O}_3$  per Tag zuführen, welche Dosis der Hund 5 Tage hindurch erhielt. Der Urin wurde während dieser Tage untersucht und enthielt durchschnittlich 4.1 mg arseniger Säure, also kaum 16 % der zugeführten Menge. Nach dieser Zeit konnte dem Versuchstier indessen kein Arsen in gelöster Form mehr zugeführt werden. Deshalb ging CLOETTA in Übereinstimmung mit HEFFTER und HAUSSMANN dazu über, Arsen in Substanz zuzuführen. Nachdem der Hund Arsen in allmählich steigender Dosis erhalten hatte, konnte er nach etwas mehr als zwei Jahren nach und nach nicht weniger als 2.5 gr! arsenige Säure per Tag zuführen. Hier unten werden die Arsenmengen in Tabellenform angegeben, die CLOETTA in Harn und Faeces zu verschiedenen Zeiten des Versuches nachweisen konnte von Colit.



Per Tag zugeführte Menge $As_2O_3$	Prozente des zugeführten Arsens im Harn. As.	Prozente des zugeführten Arsens in den Exkrementen. As.
25 mg (Lösung) . . . . .	20	
100 mg (Substanz) . . . . .	2.3	mehr als 100 %
500 mg    >    . . . . .	3.8	
500 mg    >    (zwei Monate später)	1.9	
2500 mg   >    . . . . .	0.25	

Wie man aus CLOETTA's Versuch ersieht ist die perzentuell im Harn auftretende Arsenmenge im Verhältnis zu der eingegebenen in der Regel geringer, je weiter der Versuch vorgeschritten ist. CLOETTA erklärt diese Erscheinung damit, *dass sich der Organismus im Darm eine lokale Immunität schafft und dieser dann das zugeführte Arsen nicht mehr resorbiert, weshalb dieses später nie mehr in den Blut-umlauf gelangt.*

Um mit noch grösserer Sicherheit beweisen zu können, dass die Immunität eine lokale sein muss, injizierte CLOETTA seinem Hund eine Arsendosis von nur 40 mg oder weniger als 2 % jener Dosis, die der Hund früher täglich in fester Form erhalten hatte. Nach 5 Stunden war der Hund tod und zeigte bei der Obduktion ausgesprochene Symptome von Colit.

Ähnliche Verhältnisse konnte CLOETTA bei Kaninchen nachweisen. Später hat CLOETTA (2) seine Untersuchungen fortgesetzt und fand er bei einem Hund, dem während einer Zeit von 2 Jahren täglich nicht weniger als 2.6 gr arseniger Säure in fester Form zugeführt wurde, nur 0.13 % des Arsens im Harn.

Wie man findet haben die Forscher zu diesen Untersuchungen Arsen in fester Form verwendet (nur CLOETTA hat sich bei einer Gelegenheit zu Beginn eines Versuches einer Lösung von arseniger Säure bedient).

Untersuchungen am Menschen wurden vor allem von ALMKVIST und WELANDER ausgeführt. Es geschah dies mit Patienten, die auf Grund ihrer Krankheit (Psoriasis) während längerer Zeit intravenös arsenige Säure erhielten und zwar derart, dass die Dosis zu Beginn per Tag 1 mg betrug, darauf im allgemeinen täglich mit einem mg gesteigert wurde, bis 20 mg erreicht waren. Hierauf wurde mit dieser Dosis einige Zeit fortgesetzt. Die Verfasser haben in nicht weniger als 27 Fällen den Harn mehr oder weniger eingehend auf den Gehalt an Arsen untersucht. (In einer geringeren Anzahl von Fällen wurden auch Faeces, Blut, Speichel, Schweiß und Mageninhalt auf ihren Arsengehalt untersucht, worüber später mehr). Bei diesen zeigte es sich, *dass die Arsenquantitäten im Harn bei ein und demselben Individuum ziemlich konstant waren, dass sie dagegen unter denselben Voraussetzungen bei verschiedenen Versuchspersonen sehr bedeutend schwankten.* Weiters konnten sie feststellen *dass die*



*Arsenmenge im Harn ungefähr in gleicher Proportion mit der Arsenzufuhr stieg.* Das Maximum für die Arsenmenge im Harn bei verschiedenen Personen schwankte zwischen 4.1 und 14 mg per Tag und dieses Maximum hielt sich bei ein und demselben Individuum während der Zeit, in welcher die Injektionsdosis per Zeiteinheit dieselbe verblieb, ziemlich unverändert. Wie erwähnt schwankte die Arsenmenge im Harn bei verschiedenen Individuen bedeutend. So haben die Verfasser obengenannte Werte von 14 resp. 4.1 mg arseniger Säure im Tagesharn von Patienten gefunden, die zusammen 31 und resp. 44 Injektionen erhalten hatten. In den Fällen, wo der Urin systematisch auf Arsen untersucht wurde, erreichte die gesamte Arsenmenge desselben höchstens etwas mehr als die Hälfte der injizierten, in den meisten Fällen beträgt sie aber nur  $\frac{1}{5}$ — $\frac{1}{4}$ . Während der ersten Tage nach dem Beginn der Injektionen erreicht die Arsenmenge im Harn nur ca  $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{8}$  der zugeführten. Allerdings haben die Verfasser auch andere Ausscheidungswege für das Arsen nachgewiesen (siehe unten) aber die Arsenmenge, die von diesen anderen Wegen ausgeschieden wurde, war nur unbedeutend, weshalb die Verfasser den Schlusssatz ziehen, dass das Arsen im Körper deponiert wird und das dieses Depot in erster Linie das Blut sei, in welchem das Arsen also zirkulieren sollte. Im Blute haben sie nämlich verhältnismässig grosse Arsenmengen angetroffen.

WELANDER hat weiters einen Fall untersucht dem im Verlaufe von 8 Tagen arsenige Säure injiziert wurde und zwar während der ersten 3 Tage täglich 2 mg arsenige Säure, hierauf 4 mg während zwei Tagen, dann 6 mg während 2 Tagen und am letzten Tage 8 mg. Das Arsen erreichte an den verschiedenen Tagen folgende Werte.

Tag	Arsen im Harn in mg.
1 . . . . .	0.091
2 . . . . .	0.300
3 . . . . .	0.150
4 . . . . .	0.713
5 . . . . .	0.332
6 . . . . .	0.722
7 . . . . .	0.557
8 . . . . .	1.002

Im ganzen wurden während 8 Tagen also 3.867 mg Arsen oder 15 % der injizierten Menge vom Harn ausgeschieden.

Weiters hat BLOEMENDAHL (1 und 2) den Harn von Menschen nach der Zufuhr einer einzigen Dosis arseniger Säure untersucht. Die Dosis betrug 3 mg arsenige Säure. Der Harn wurde 8 Tage untersucht und die gesamte Menge  $\text{As}_2\text{O}_3$  erreichte unter dieser Zeit 1.4 mg oder annähernd 50 % der per os zugeführten Arsenmenge.

BLOEMENDAHL findet also *beim Menschen einen bedeutend grösseren Teil des zugeführten Arsens im Harn als z. B. HEFFTER (3) und CLOETTA (1 und 2), welche beide an Tieren nach der Zufuhr von Arsen in fester Form nur einen geringen Teil dieses Stoffes im Harn haben nachweisen können.* Er machte deshalb Versuche mit

Tieren und konnte hierbei ungefähr die gleichen Verhältnisse wie die genannten Verfasser feststellen. So fand er von 4 mg arseniger Säure die einem Kaninchen in gelöster Form eingegeben wurden nur ca den vierzigsten Teil im Harn wieder während die Faeces ungefähr die Hälfte enthielten. (1).

BLOEMENDAHL kommt daher zu der Auffassung, *dass die Fähigkeit des Organismus Arsen zu absorbieren bei Menschen und Tieren verschieden sein muss*, was nach ihm auch den beim Menschen grösseren toxischen Effekt des Arsens erklären können soll. Das Resultat BLOEMENDAHL'S steht also in gewissem Grad im Gegensatz zu dem von WELANDER erhaltenem der im Harn nur ca 15 % des injizierten Arsens nachweisen konnte. (Obs. die verschiedene Zufuhrwege.)

In Übereinstimmung mit ALMKVIST und WELANDER hat BANG den Harn des Menschen nach der Zufuhr von Arsen in medikamentöser Dosis untersucht. Das Arsen wurde teils als Lösung teils in Form von Pillen, die je 1 mg arsenige Säure enthielten, zugeführt. Nachdem drei verschiedenen Personen Arsen in einer Dosis von 140, 93 und 102 mg zugeführt worden war, konnte im Urin zusammen 88.90 46.14 und 25.25 mg Arsen nachgewiesen werden. Dies ergibt also 63.6, 50 und 24.7 % der zugeführten Menge. Die Versuchszeit betrug 32, 23 und 19 Tage resp.; doch wurde das Arsen nicht an allen Tagen regelmässig zugeführt.

NISHI konnte im Harn von Patienten, die arsenhaltiges Mineralwasser getrunken haben, eine Arsenmenge nachweisen, die 53—72 % der im Wasser enthaltenen betrug, während in den Exkrementen nur 13—28 % Arsen festgestellt werden konnten.

Im Kaninchenharn konnte SALKOWSKI nach der Verabreichung von arsenigsaurem Natrium eine Arsenmenge die nicht weniger als 62 % der zugeführten ausmachte, nachweisen. In den Faeces fand er nur unbedeutende Arsenmengen (ein schwacher Spiegel).

Diese Werte von SALKOWSKI nähern sich denen, die ALMKVIST und WELANDER nach der Injektion von arsenigsaurem Salz am Menschen erhalten haben. Ganz besonders grosse Übereinstimmung zeigen sie mit denen die BANG nach der Zufuhr von Arsen per os erhalten hat. Die Ansicht BLOEMENDAHL'S, dass die Absorption des Arsens bei Menschen und Tieren greifbare Verschiedenheiten aufweisen soll, bekommt durch diese Untersuchung keine Stütze. Aus dem Resultat der von BANG, ALMKVIST und WELANDER am Menschen ausgeführten Untersuchungen bekommt man den bestimmten Eindruck, *dass die individuellen Variationen bedeutend sind und in dieser Erscheinung dürfte man vielleicht die Ursache zu den Resultaten der verschiedenen Forscher zu suchen haben.*

Eine Anzahl von Forschern hat sich mit der Frage beschäftigt, welche Zeit vom Beginn der Arsenzufuhr bis zum Auftreten desselben im Harn und weiters vom Schluss der Zufuhr des Stoffes bis zur vollständigen Ausscheidung desselben aus dem Körper verfliesst. So giebt schon MAYENÇON et BERGERET (1874) an, dass das Arsen nach der Zufuhr in medikamentöser Dosis als  $\text{As}_2\text{O}_3$  unmittelbar resorbiert wird und unmittelbar im Harn auftritt, sowie dass dasselbe,

nachdem es einige Zeit zugeführt wurde, 22 Tage nach Schluss der Behandlung im Harn nicht mehr nachgewiesen werden konnte. WELANDER und ALMKVIST weisen Arsen schon nach 2 Injektionen von 1 mg arseniger Säure (Kaliumarsenit) im Harn nach. BLOEMENDAHL konnte im Harn, der zwei Stunden nach einer Zufuhr von 3 mg arseniger Säure per os erhalten wurde, 0.07 mg Arsen nachweisen. Während der nächsten 9 Stunden nach Beginn des Versuches wurden mit dem Harn zusammen 0.387 mg arsenige Säure ausgeschieden. Unter den darauffolgenden 19 Stunden konnten dagegen nur 0.02 mg arseniger Säure festgestellt werden; 8 Tage nach der Zufuhr des Arsens enthielt der Harn 0.0008 mg in der Tagesmenge und drei Tage später konnte kein Arsen mehr nachgewiesen werden.

SEVERI konnte im Harn von Tieren Arsen 4—6 Tage nach Zufuhr einer einzigen Arsendosis nachweisen. DIXON MANN konnte (am Menschen?) Arsen im Harn 8—10 Tage nach der Eingabe einer Dosis und in Fällen von Vergiftung mit arsenhaltigen Bier, wo das Arsen also während längerer Zeit zugeführt wurde, 26—31 Tage nach dem Aufhören des Biergenusses feststellen.

SCHERBATSCHJEFF konnte bei Menschen, die auf Grund einer Hautkrankheit längere Zeit hindurch Arsen erhalten hatten, die Anwesenheit dieses Stoffes im Harn höchstens 70 Tage nach dem Aufhören der Arsenzufuhr feststellen.

WELANDER und ALMKVIST haben gefunden, dass die Zeit, während welcher das Arsen durch den Harn vom Körper verschiedener Menschen ausgeschieden wird, sehr ausgedehnt sein könnte. So konnten sie bei den oben erwähnten Untersuchungen, bei denen die Anzahl der Injektionen zwischen 39 und 45 per Individuum wechselte, 4, 7, 8, 11, 15, 16 und 25 Tage nach dem Aufhören der Arsenzufuhr 2.5, 4.4, 0.4, 1.6, 1.5, 1.7 und 1.4 mg arsenige Säure im Tagesurin feststellen. In zwei Fällen bei denen die Untersuchungen längere Zeit ausgedehnt wurden, fanden sie 43 und 50 Tage nach dem Schluss der Arsenkur 0.9 und 1.2 mg arseniger Säure im Harn und im ersteren dieser konnten sie sogar 7 Monate nach der letzten Injektion Spuren von Arsen im Urin feststellen.

HEFFTER (5) hat einen Fall von Arsenvergiftung, der in selbstmörderischer Absicht ausgeführt wurde, mitgeteilt, bei dem 1—1½ gr Arsen in Form von Ratzengift eingenommen wurden. Noch nach 59 Tagen konnte er mit dem Harn »einen geringen Arsenspiegel« erhalten. Bei einer Untersuchung die er 11 Monate nach der Einnahme des Arsens Gelegenheit hatte auszuführen, war dies jedoch nicht mehr der Fall. Eine Frau, welche arsenhaltiges Mineralwasser, das 1 mg im Liter enthielt, genossen hatte, zeigte noch 3 Wochen nach dem Aufhören Arsen in einer Menge von 0.1 mg per Liter im Harn.

Im Kaninchenurin hat SALKOWSKI während der nächsten 6 Tage nach der Zufuhr von Arsen in Lösung per os bis zu 62 % desselben gefunden. Nach dieser Zeit konnte er den Harn indessen nie arsenfrei erhalten, was er den Kohlrüben, die einen Bestandteil des Futters bildeten, zuschreibt.

Zum Schluss kann erwähnt werden, dass LESSER bei einem Versuch, wo er einem Hund 0.15 gr arseniger Säure injizierte, 4<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Stunden später 1 mg Arsen im Darm feststellen konnte.

Alle diese Untersuchungen haben das gemeinsame, dass keiner der Verfasser je auf das eventuell in der Nahrung vorkommende Arsen Rücksicht genommen hat und also auch nicht auf einen eventuell vorhandenen physiologischen Arsengehalt des Harns. Da durch BANG's Untersuchungen ziemlich sicher festgestellt wurde, dass diese Arsenquantität unter gewissen Umständen einen Wert von ungefähr 1 mg erreichen kann, so versteht man leicht, dass diese Arsenbestimmungen, die in der Absicht die Ausscheidungszeit für den fraglichen Stoff durch den Harn zu ermitteln, ausgeführt wurden einen sehr problematischen Wert besitzen; dies gilt ganz besonders dann, wenn es sich um Arsenmengen im Harn handelt, die weniger als 1 mg betragen. BANG konnte bei einem Patienten, dem kein Arsen absichtlich zugeführt wurde, der jedoch 140 gr Scholle verzehrte, nicht weniger als 1.04 mg Arsen in einer Harnmenge von 1,400 ccm feststellen; bei einem anderen der 200 gr Fisch erhalten hatte, konnte er in 3,200 ccm 1.34 mg Arsen konstatieren. Nach obigem kann man es sich ganz leicht denken, dass die von den verschiedenen Forschern untersuchten Personen auch Arsen, das nicht absichtlich zugeführt wurde, erhalten haben, sodass die Resultate der Arsenbestimmungen im Harn sicherlich oft irreführend sein werden. Ganz besonders dann wird der Wert einer Untersuchung illusorisch, wenn die Arsenmenge im Harn nur Bruchteile von mg beträgt.

Indessen dürfte aus den verschiedenen Untersuchungen gleichwohl hervorgehen, dass *anorganisches Arsen nach der Zufuhr per os oder mittels Injektion rasch oder so gut wie unmittelbar im Harn erscheint*.<sup>1</sup> Was die Zeit betrifft, die zwischen dem Aufhören der Arsenzufuhr und dem Abschluss der Ausscheidung desselben durch den Harn verfließt, so ist es in diesem Falle unmöglich aus den ausgeführten Untersuchungen einen Schlusssatz zu ziehen, da der Harn schon unter normalen Verhältnissen nicht unbedeutende Mengen Arsen erhalten kann. Man hat daher kein Recht bei der Feststellung von geringen Arsenquantitäten im Harn zu meinen, dass diese von absichtlich zugeführtem Arsen herkommen, sondern man muss hierbei immer mit der Möglichkeit rechnen, dass dieses Arsen von unab-sichtlich zugeführtem herkommt oder mit anderen Worten dem im Harn physiologisch vorkommenden zugehört.

Das Resultat der Untersuchungen von ALMKVIST und WELANDER weicht jedoch von dieser allgemeinen Regel ab. (Obs. die verschiedene Zufuhrwege.) Diese fanden nämlich noch 7 Tage nach dem Aufhören der medikamentösen Arsenzufuhr nicht weniger als 4.4 mg As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> im Harn, welches Arsen auf Grund seiner Menge zumindestens teilweise von dem in therapeutischer Absicht zugeführten her-

<sup>1</sup> Bei der verschiedenen Untersuchungen bei Menschen nach Zufuhr von Arsenlösungen oder Pil. acid. Arsenicosi hat die Gesamtarsenmenge im Harne Zwischen 15 % (WELANDER hier nur 8 Tage untersucht) und 63.6 % variiert (BANG, hier 32 Tage untersucht). Obs. die verschiedene Zufuhrwege.



stammen muss. Die Arsenmengen, die diese Verfasser 8—25 Tage nach Schluss der Arsenbehandlung im Tagesharn festgestellt haben, liegen zwischen 0.4 und 1.7 mg. Es ist also nicht sicher festgestellt, ob sich dieses Arsen nicht vielleicht von unabsichtlich zugeführtem herleitet, zumindest nicht, wenn man auf das Resultat von BANG Rücksicht nimmt. Die von ALMKVIST und WELANDER gefundenen Werte liegen gleichwohl oberhalb der Grenze der von BANG ermittelten und man fragt sich deshalb, ob hier nicht die Möglichkeit vorliegt, dass das Arsen z. B. noch 25 Tage nach Abschluss der medikamentösen Arsenbehandlung noch immer von dem absichtlich dem Körper zugeführten herstammt. Eine wirkliche Sicherheit hierfür kann man allerdings nicht erhalten.

## 2. Organische Arsenpräparate.

Untersuchungen über die Ausscheidungsverhältnisse nach der Einführung von organischen Arsenpräparaten sind vor dem Jahre 1910 in nicht allzu zahlreichen Fällen ausgeführt worden. Dies beruht wahrscheinlich darauf, dass diese Präparate in der Therapie früher nicht diese Bedeutung hatten, die sie später nach der Einführung der Salvarsanpräparaten bekamen. Organische Arsenverbindungen die vor den Salvarsanpräparaten in der Therapie Verwendung gefunden haben, waren vor allem *Kakodylsäure* und *Atoryl*. Schon zu Beginn der sechziger Jahre wurden einige Untersuchungen mit diesen Präparaten ausgeführt. SCHMIDT und CHOMSE konnten nach HEFFTER (2) die Anwesenheit der *Kakodylsäure* im Harn nach Eingabe derselben qualitativ nachweisen und RABUTEAU hat im Urin eines Hundes 15 Minuten nach einer Injektion von *Kakodylsäure* diese qualitativ feststellen können. Am dritten Tage nach der Injektion erhielt er jedoch eine negative Reaktion. Die ersten, die quantitative Arsenbestimmungen im Harn nach *Kakodylsäure*zufuhr vorgenommen haben, waren IMBERT und BADEL. Bei einem Selbstversuch wurden per os 0.20 gr Natriumkakodylat, 93.7 mg Arsen entsprechend, eingenommen. Während des ersten Tages wurden vom Harn 35.9 mg Arsen ausgeschieden. An den folgenden sank die Arsenmenge im Harn beträchtlich, sodass die gesamte während der ersten 8 Tage vom Urin ausgeschiedene Quantität nur 52.8 mg betrug. Die Arsenmenge im Harn wechselte, so dass sie beispielsweise 7 Tage nach der Einnahme 2.8 mg betrug, während am 12ten Tag nicht weniger als 4.3 mg nachgewiesen werden konnten. Diese Verfasser haben es nicht versucht, *Kakodylsäure* qualitativ nachzuweisen, sondern nur die im Harn vorhandene gesamte Arsenmenge bestimmt. Dagegen versuchte HEFFTER (2) teils die *Kakodylsäure* als solche und teils das im Harn neben dieser genannten Verbindung sich vorfindende Arsen zu ermitteln. So fand er bei einem Patienten, der gegen Psoriasis im ganzen 4.32 gr kakodylsaures Natrium in Tagesdosen von 0.24 gr injiziert erhalten hat, bei der Untersuchung einer Tagesmenge Harn (der Verfasser nennt keinen

Zeitpunkt, wann diese genommen wurde) 33.9 mg kakodylsaures Natrium und 0.2 mg Arsen einer anderen Verbindung. In einem anderen Fall, wo die gleiche Tagesdosis zur Anwendung gelangte und bei dem im Ganzen 2.58 gr kakodylsaures Natrium injiziert wurden, konnten in der Tagesharnmenge 9.6 mg kakodylsaures Natrium, von Arsen in anderer Form jedoch nur 0.3 mg konstatiert werden. HEFFTER konnte vom injizierten Arsen nur 4.2—14.3 % im Harn wiederfinden. Im Gegensatz zu HEFFTER fand dagegen MATHIEU (2) am ersten Tage nicht weniger als 73 % des in Form von kakodylsaurem Natrium injizierten Arsens (Dosis 0.1 gr). Während der ersten zwei Stunden nach der Injektion konnte er in einem Fall nicht weniger als 50 % des injizierten Arsens nachweisen.

SCHULZ (1) hat einer Kuh 10 gr kakodylsaures Natrium intravenös injiziert und konnte im Harn der  $\frac{1}{2}$  und  $2\frac{1}{2}$  Stunden nach der Injektion erhalten wurde, Kakodylsäure qualitativ nachweisen.

Was die Ausscheidung der Kakodylsäure aus dem Körper betrifft, so findet man also, dass diese zumindestens bei Tieren praktisch genommen unmittelbar, nach der Einführung desselben in den Organismus, ihren Beginn hat (RABUTEAU, SCHULZ (1)) und dass die Ausscheidung am ersten Tage bedeutend grösser ist als an den darauf folgenden (IMBERT und BADEL). Die Untersuchungen von IMBERT und BADEL stehen hinsichtlich der ausgeschiedenen Mengen Arsen im Gegensatz zu denen von HEFFTER (2), indem nämlich die ersten nach der Eingabe einer einzigen Dosis per os schon am ersten Tage Arsen im Harn in einer Menge, die nahezu 40 % der zugeführten betrug, wiederfinden konnten, während HEFFTER (2) bei seinen Untersuchungen mit wiederholten Injektionen von kakodylsaurem Natrium im Ganzen höchstens 14.3 % des injizierten Arsens feststellen konnte. Die von MATHIEU nach der Injektion von kakodylsaurem Natrium im Harn gemachten hohen Arsenfunde geben Anlass zu der Frage, ob nicht HEFFTERS Werte zu niedrig sind.

Die Ausscheidung des *Atoxyls* am Menschen ist zuerst von SCHILD studiert worden. Dieser fand, dass man nach einer Injektion von 0.2 gr erst am zweiten Tage Arsen im Urin nachweisen konnte, was dann auch an den nächsten 6—7 Tagen der Fall war. CRONER und SELIGMANN (1) haben den Harn einer Person, die eine Dosis von 0.1 gr *Atoxyl* subkutan erhalten hatte, untersucht und diesen schon am zweiten Tage nach der Injektion arsenfrei gefunden. Nach drei Tagen erhielt der Patient eine neue gleich grosse Injektion. Diesesmal konnte Arsen während zwei Tagen, dagegen nicht mehr am dritten Tage nachgewiesen werden. Nach weiteren drei Tagen wurde abermals eine gleich grosse Injektion gegeben. Nun enthielt der Harn drei Tage hindurch Arsen. Nach dieser letzten Injektion konnten auch in den Faeces deutliche Mengen von Arsen nachgewiesen werden; dies war sowohl am zweiten, sowie am vierten Tage nach der Injektion der Fall; nach den früheren Injektionen gelang dies dagegen nicht. Später von ihnen (2) ausgeführten Untersuchungen zeigen ungefähr die gleichen Verhältnisse.

LOCKEMANN und PAUKE sind zu ungefähr dem gleichen Resultat wie



CRONER und SELIGMANN gekommen, indem diese nach der Injektion von Atoxyl eine rasche Ausscheidung mit dem Harn feststellten, so dass die Absonderung schon wenige Stunden nach der Injektion zum grössten Teile abgeschlossen war, wenn sich auch später fortwährend geringe Arsenmenge nachweisen liessen. Nach LOCKEMANN und PAUKE nimmt die Ausscheidungszeit des Arsens mit der Anzahl der Injektionen zu, so dass sie in einem Falle, wo im Verlauf von ca 5 Wochen 9 Injektionen Atoxyl in Dosen von je 0.5 gr gegeben wurden, noch am 25-ten Tage Arsen im Harn nachweisen konnten, während dies bei einer zufällig ausgeführten Untersuchung am 45-ten Tage nicht mehr der Fall war.

IGERSHEIMER und ROTHMANN bedienten sich einer kolorimetrischen Methode zur Bestimmung des Atoxyls und fanden, dass eine Person, die an zwei aufeinander folgenden Tagen je 0.05 gr Atoxyl erhalten hat, am ersten Tage 9 Stunden nach der Zufuhr 84 % und am zweiten Tage 6 Stunden nach der Injektion 66.5 % des Stoffes ausgeschieden hatten. In einer Probe, die an diesem Tage 9 Stunden nach der Injektion genommen wurde, konnte Atoxyl nicht mehr nachgewiesen werden.

WELANDER hat eine ziemlich eingehende Untersuchung über die Verhältnisse des Arsens im Harn nach der intramuskulären Zufuhr von Atoxyl ausgeführt. Er konstatierte bei einer Person, die eine Injektion von 0.6 gr Atoxyl erhalten hatte, am ersten Tage nicht weniger als 100.20 mg Arsen im Harn, während er am folgenden Tage nur 0.13 mg nachweisen konnte. In einem anderen Fall, wo die gleiche Dosis injiziert wurde, betrugen die entsprechenden Arsenwerte im Urin 95.67 und 0.36 mg. Da WELANDER mit einem Arsengehalt des Atoxyls von 29 % gerechnet hat, so sollten am ersten Tage in den beiden Fällen 57 resp. 55 % Arsen ausgeschieden worden sein. WELANDER hat den Harn auch weiters bis zum 14-ten Tage nach der Zufuhr der letzten Atoxyldosis untersucht und gefunden, dass die tägliche Arsenmenge nie 0.64 mg überstiegen hat. Aus diesen Untersuchungen dürfte also mit grosser Deutlichkeit hervorgehen, dass die Ausscheidung von Atoxyl zumindestens zu Beginn mit grösser Geschwindigkeit durch den Harn geschieht, um dann später nach Verlauf des ersten Tages nur in kleinen Mengen zu erfolgen. WELANDER drückt sein Erstaunen darüber aus, dass er nur etwas mehr als die Hälfte des Atoxyls abgesondert fand. (Er hat sich davon überzeugt, dass der Stoff nicht mit den Faeces ausgeschieden wird; bei einer Untersuchung derselben fand er nur 0.1232 mg Arsen, während sich im Harn gleichzeitig 109.88 mg nachweisen liessen.) Er will die Ursache hierfür darin suchen, dass die Arsenverbindung im Blute verbleibt, von dem er glaubt, eine beachtenswerte Menge Arsen darin nachgewiesen zu haben. Weiters vermutet er, dass das Arsen ausserdem mit dem Schweiss weggegangen oder dass es in Organen des Körpers verblieben sei. Nach CRONER und SELIGMANN (2) braucht man indessen nicht solche Erklärungen zu Hilfe zu nehmen, indem sie sagen, dass WELANDER den Arsengehalt des Atoxyls

Atoxyl ausgeschieden wird, bekommt man durch die Untersuchung zu hoch berechnet hat und dass also in Wirklichkeit schon am ersten Tage der allergrösste Teil des Arsens, ca 69.3—79.6 % betragend, ausgeschieden wurde.

CROXER und SELIGMANN (2) konnten bei Hunden, denen Atoxyl zugeführt worden war, feststellen, dass schon 5  $\frac{1}{2}$ —8 Stunden danach die grösste Menge des Arsens ausgeschieden war, insofern nur eine einzige Dosis verabreicht wurde. Hierauf konnte unter den weiteren 22—30 Stunden fortwährend Arsen im Harn nachgewiesen werden, worauf dieser arsenfrei war. Wurde dagegen Arsen in mehreren Dosen injiziert, so währte die Ausscheidung erheblich längere Zeit. So konnten sie bei einem Versuch mit einem Hund, der eine Dosis von 0.1 gr Atoxyl bekommen hatte, zeigen, dass der Harn, den sie 30 Stunden nach der Injektion bekamen, arsenfrei war. Wurden dem Hund dagegen drei ähnliche Injektionen während einer Zeit von ca drei Wochen gegeben, so konnte im Harn noch 80 Stunden nach der letzten Injektion Arsen nachgewiesen werden. Auch in den Faeces konnte Arsen festgestellt werden.

Vor CRONER und SELIGMANN hat BLUMENTHAL (1) ähnliche Untersuchungen mit Kaninchen ausgeführt. Wurden einem Kaninchen keine toxischen Dosen injiziert, so konnte das Arsen erst 30 Stunden nach der Injektion in Urin nachgewiesen werden, während er zusammen mit JACOBY bei der Zufuhr von tödlichen Dosen des Stoffes schon eine Stunde nach der Zufuhr Arsen im Harn konstatieren konnte. Bei den Tieren, die lebten, fand sich Arsen während der 4—5 ersten Tage nach der Injektion. Bei später in der gleichen Richtung ausgeführten Untersuchungen hat gleichwohl auch BLUMENTHAL (4) schon kurze Zeit nach der Injektion Arsen im Urin gefunden. Seine späteren Untersuchungen stehen also mit denen von CRONER und SELIGMANN in besserer Übereinstimmung. KEGEL hat bei Versuchen mit Pferden und Kühen ähnliche Resultate wie BLUMENTHAL erhalten; nämlich eine relativ ausgedehnte Ausscheidung von Arsen. Der letztere (3) kritisiert das Resultat von CRONER und SELIGMANN, indem er der Ansicht ist, dass, da diese beiden Verfasser bald nach der Injektion von Atoxyl kein Arsen im Harn gefunden haben und deshalb meinen, dass die Ausscheidung auf diesem Wege rasch aufhöre, dies darauf beruhen soll, dass deren Methodik fehlerhaft sei.

IGERSHEIMER und ROTHMANN fanden mit der oben angegebenen Bestimmungsmethode, dass Kaninchen, Katzen und Hunde schon 5—6 Stunden nach der Injektion 50—96 % des Atoxyls ausgeschieden haben. Irgendwelche längere Ausscheidungszeiten nach wiederholten Injektionen konnten diese Verfasser nicht feststellen.

In Hinsicht auf das Atoxyl findet man also, dass dieses wenigstens bei Menschen vom Harn rasch ausgeschieden wird und dass jene Mengen des Stoffes, die 1—2 Tage nach der Injektion sich fortwährend im Körper befinden, nur minimale sein können. Einen ganz besonders regen Eindruck über die Raschheit mit der das

ungen von IERSHEIMER und ROTHMANN, welche schon wenige Stunden nach der Injektion den grössten Teil desselben vom Harn aus- geschieden fanden. Wenn auch die Untersuchungen von WELANDER, LOCKEMANN und PAUKE den raschen Verlauf der Ausscheidung nicht ganz so ausgeprägt kennzeichnen, so sprechen sie doch alle dafür, dass der wesentliche Teil des Atoxyls nur kurze Zeit im Organismus verbleibt. Die Angabe SCHILDS, dass die Ausscheidung des Atoxyls erst am zweiten Tage nach der Injektion ihren Beginn habe, darf man wohl, da alle sonstigen Untersuchungen in eine andere Richtung deuten, als unrichtig ansehen.

Nach RIEBES liegt eine Untersuchung über *Arsacetin* von UHLENHUT, HÜBNER und WOITHE vor, welche fanden, dass der Stoff am zweiten Tage nach der Zufuhr vollständig aus dem Körper ausge- schieden war.

Nachdem sich die moderne Syphilis-therapie der *Salvarsanpräparate* zu bedienen begann, wurde eine grosse Reihe von Untersuchungen über die Ausscheidungsverhältnisse dieses Präparates ausgeführt. Man hat sich verschiedener Verfahren zum Nachweis des Salvarsans im Harn oder anderen Excreten bedient. Teils verwendete man Farben- reaktionen auf diese Stoffe, teils bestimmte man die Arsenmenge mit mehr oder minder empfindlichen Methoden und teils benützte man die sogenannte biologische Methode nach GOSIO mit *Penicillium brevicaulis*, welcher Pilz bei der Einwirkung auf arsenhaltige Stoffe im allgemeinen einen Knoblauchgeruch hervorruft. Von diesen ver- schiedenen Verfahren waren es zu Beginn ganz besonders die Farben- reaktionen, die zur Anwendung gelangten, da man sowie z. B. ABELIN befürchtete, dass sich das im Salvarsan enthaltene Arsen nicht mit den gebräuchlichen Methoden mit Sicherheit quantitativ bestimmen lässt. In diesem Falle sollte man auch nicht die Möglichkeit besitzen, die im Urin oder anderen Ausscheidungsprodukten des Körpers ent- haltene Salvarsanmenge quantitativ zu bestimmen. Mittels einer unter dem Namen »Abelins Reaktion« bekannten Reaktion konnte ABELIN (1) die Anwesenheit von Salvarsan schon wenige Stunden nach einer intravenösen Injektion desselben nachweisen, während dies bei einem Fall, den er 21 Stunden nach der Injektion unter- suchte, nicht gelang (1).<sup>1</sup> Später teilte ABELIN (2) Untersuchungen mit, bei denen er schon 5—10 Minuten nach der Injektion die Sal- varsanreaktion im Harn erhalten hat, während er nur in einigen ein- zelnen Fällen die Anwesenheit desselben 8—11 Stunden nachher nachweisen konnte. Bei den später fortgesetzten Untersuchungen bediente sich ABELIN (3) einer modifizierten Methode zum Nachweis

<sup>1</sup> Die Reaktion, die ABELIN (1) zuerst zum Nachweis und zur Bestimmung von Salvarsanmengen verwendete und dessen Prinzip sich BLUMENTHAL und NAVASSART früher zum Nachweis von aromatischen Arsenverbindungen bedient haben, wurde auf folgende Weise ausgeführt: 7—8 ccm Harn werden mit Salzsäure angesäuert und hierauf mit 3—4 Tropfen einer 1/2 %igen Natriumnitritlösung versetzt. Von dieser Lösung setzt man einige Tropfen zu 5—6 ccm einer 10 prozentigen alkalischen Resorzinlösung, welche sich dann bei der Anwesenheit von Salvarsan unmittelbar rot färbt.

des Salvarsans und gibt er an, dass er bei 11 untersuchten Fällen nur nach höchstens 6 Stunden nach der intravenösen Injektion eine positive Farbenreaktion erhalten konnte. Bei intramuskulärer Injektion konnte er dagegen während der ersten 24 Stunden nachher keine positive Reaktion erhalten.

Von anderen Forschern, die sich der Farbenreaktion von ABELIN oder einer unbedeutenden Modifikation derselben bedienten, konnte RIEBES, der angibt, dass die Empfindlichkeit der Methode bei einem unteren Grenzwert von 1:60,000—1:80,000 liegt, mit Patienten nach intravenöser Injektion in 13 Fällen, 9 Stunden nach der Injektion und in 4 Fällen, 12 Stunden nach der Injektion positive Reaktion erhalten. RIEBES glaubt aus seinen Untersuchungen weiters den Schlussatz ziehen zu können, dass nur eine unbedeutende Menge des Salvarsans, zwischen einer Spur und  $\frac{1}{10}$  der zugeführten Dosis schwankend, auf diesem Wege ausgeschieden wird. Im allgemeinen erhielt RIEBES schon 3 Stunden nach der Injektion eine negative Reaktion im Harn und in den Fällen, wo längere Zeit hindurch positive Reaktion erhalten wurde, sind wiederholte Injektionen ausgeführt worden. (Alle intravenös.)

ESCALEON hat mit der gleichen Methode bis zu 40—59 Stunden nach der Injektion positive Reaktion im Harn erhalten und glaubt er aus seinen Versuchen schliessen zu können, dass die Ausscheidungszeit mit der Anzahl der Injektionen zunehme.

Während diese Verfasser sich, gemäss der damaligen Administrationsweise, grosser Infusionen bei der Zufuhr von Salvarsan bedienten, hat STERN anstatt dessen konzentrierte Neosalvarsanlösungen benutzt, und das Neosalvarsan im Harn mit der Methode von ABELIN nachgewiesen. Er konnte so bei der Untersuchung von 200 Patienten eine positive Reaktion während 8, 20, 24, 36 und 48 Stunden resp. in 33, 27, 4, 13 und 10 % der Fälle, also bedeutend länger als ABELIN und RIEBES, erhalten. Er glaubt, dass diese Verschiedenheit darauf beruht, dass er konzentriertere Lösungen, anstatt der von den beiden anderen Verfassern verwendeten stark verdünnten, verwendet hat. Zu ähnlichen Resultaten ist ZIMMERN gekommen.

LEWITT erhielt in der Regel wenige Stunden nach der Injektion von Neosalvarsan positive Farbenreaktion, während er nur in einzelnen Fällen 24 Stunden danach eine solche bekam. Nach 48 Stunden hat er immer negative Reaktion erhalten.

ENGWER hat den Harn auf die Anwesenheit von Neosalvarsan sowohl nach der Benützung von konzentrierten Lösungen (9 Fälle), wie auch nach der Zufuhr einer Neosalvarsanlösung in 500 ccm dest. Wasser (6 Fälle) untersucht. Nur in einem Falle der konzentrierten Lösungen konnte er bis nach 44 Stunden eine deutlich positive Reaktion erhalten, während er in drei von diesen Fällen nach gleicher Zeit eine schwache Reaktion erhielt. In einem Fall konnte er nach Infusion bis 52 Stunden danach eine positive Reaktion erhalten aber sonst im allgemeinen nicht länger als 32 Stunden. Einen sicheren Unterschied in der Ausscheidung konnte ENGWER



für die verschiedenen Arten der Zufuhr nicht konstatieren. In der Abführung konnte ENGWER mittels der Farbenreaktion Salvarsanpräparate nicht mit Sicherheit nachweisen, aber er ist der Ansicht, darauf schliessen zu können, dass durch den Darmkanal nicht unbedeutende Mengen Salvarsan ausgeschieden werden und glaubt, dass man die Ausscheidungsverhältnisse der Salvarsanpräparate durch die Feststellung des Auftretens derselben im Harn allein nicht beurteilen kann.

STÜHMER (1) ist zu ähnlichen Resultaten gelangt, indem er im Darm nach einer intravenösen Injektion nicht unbedeutende Salvarsanmengen gefunden hat.

Auch KÖTTER hat sich der ABELINSCHEN Methode bei der Untersuchung der Salvarsanausscheidung bedient. Er fand, dass die Ausscheidung des Stoffes mit ziemlich grosser Unregelmässigkeit vor sich geht, dass er mit gewissen Patienten, die während der ersten Stunden nach der Injektion positive Reaktion zeigten und welche nach einigen Stunden negative Reaktion aufwiesen, bei später erneuerten Untersuchungen abermals positive Reaktion erhalten habe. Weiters zeigte es sich, dass die Ausscheidung des Salvarsans im Harn bei ein und demselben Individuum bei verschiedenen Injektionsgelegenheiten bedeutend schwanken konnte. Er injizierte so einem Patienten 6 verschiedenemale die gleiche Neosalvarsandosin. Der Harn zeigte nach den resp. Injektionen positive Reaktion bis nach 46, 3, 6, 5, 48 und 32 Stunden. KÖTTER glaubt aus seinen Untersuchungen den Schlussatz ziehen zu können, dass die Ausscheidung der Salvarsanpräparate nach einem gewissen Schema vorsich gehe, dass die eine Kategorie des Salvarsan raseh im Verlaufe von ca 6 Stunden ausscheide, während bei einer anderen die Ausscheidung langsam vor sich geht und 24 oder mehr Stunden verfliesen. ESCALEON ist zu einer ähnlichen Auffassung gelangt. In Übereinstimmung mit STERN glaubt KÖTTER, dass das Lösungsmittel bei der Ausscheidung des Salvarsans eine gewisse Rolle spielt, da er nach einer Injektion des Stoffes in wässriger Lösung eine positive Reaktion nur bis zu 35 Stunden erhalten konnte, während er dagegen bei der Verwendung von Serum als Vehikel, wie es von SPIETHOFF angegeben wurde, eine positive Reaktion bis zu 55 Stunden nach der Injektion erhalten konnte. In Fällen von cardial oliguri erhielt der Verfasser keine verlangsamte Ausscheidung, sondern es konnte im Gegenteil vorkommen, dass, wenn die Diuresis gesteigert wurde, sich die Ausscheidung verlangsamte oder auch umgekehrt.

SACCONE konnte bei Hunden und Katzen eine positive Reaktion bis zu vier Tagen nach der Injektion von Salvarsan erhalten.

*Aus diesen Untersuchungen ergibt sich, dass die Ausscheidung der Salvarsanpräparate im Harn in der Form, in der sie mit der Farbenreaktion nachgewiesen werden können, verhältnismässig kurze Zeit geschieht oder mit anderen Worten während einer Zeit, die praktisch genommen weniger als 2 Tage beträgt und im allgemeinen noch bedeutend kürzer ist, so dass die Ausscheidung auf diese Weise schon wenige Stunden nach der Injektion aufhört. Die Grösse der Dosis scheint keinen augenscheinlichen Einfluss auf die Dauer der*

positiven Reaktion des Harns zu haben, wenn auch einige Verfasser, wie z. B. KÖTTER, glauben, dass sie zeigen konnten, dass die positive Reaktion nach grösseren Dosen länger anhält als nach kleinen. Auch das Lösungsmittel scheint bei der Ausscheidung des Salvarsans keine entscheidende Rolle zu spielen, wenn auch einige Verfasser, wie STERN und KÖTTER, der Ansicht sind, dass die Ausscheidung in einer gewissen Abhängigkeit vom Lösungsmittel stehe.

Von der Forschern, die sich der *Bestimmung des Arsens* im Harn bedienten um Kenntnis über die Ausscheidung des Salvarsans zu erhalten, haben FISCHER und HOPPE bei Patienten, die an Paralyse generale litten, nach einer subkutanen Injektion von 0.1 gr Salvarsan am ersten Tage 3.3 mg, am zweiten 1.8, am dritten 2.2, am vierten 2.6 am neunten eine Spur und am zehnten kein Arsen im Harn feststellen können. In einem anderen Fall wo 0.3 gr Salvarsan auf die gleiche Weise injiziert wurden, betrugen die Arsenquantitäten 1, 2, 3, 4, 5, 7, 12 und 13 Tage nach der Injektion, resp. 5.1, 6.4, 6.9, 6.1, 4.4, 6.8, eine Spur und 0 mg per Tag. Im ersten Falle wurde während 7 Tagen vom Harn zusammen 17.2 mg ausgeschieden, während im zweiten Fall im Verlaufe von 10 Tagen zusammen 50.6 mg erhalten wurden. Bei 25 anderen Personen, die an Syphilis litten, war der Urin 10 Tage nach einer solchen Injektion von 0.3 gr Salvarsan regelmässig arsenfrei; im allgemeinen war dies schon nach 5 Tagen der Fall. Nach Angabe der Verfasser entspricht 0.1 mg Salvarsan 0.04 gr. Arsen. Wurde dagegen die intravenöse Administrationsweise angewendet, so war der Harn schon am vierten Tage nach einer Injektion von 0.3 gr Salvarsan arsenfrei und während dieser Zeit wurde ausserdem eine grössere Menge Arsen ausgeschieden, so am ersten Tage 7.2, am zweiten 79.2, am dritten 2.3 und am vierten 0 mg Arsen, so dass die gesamte Arsenmenge im Urin ca 75 % der injizierten erreichte, während nach einer subkutanen Zufuhr im Verlaufe von 10—14 Tagen nur 50 % oder weniger ausgeschieden wurden. Als die Verfasser Patienten, die an Epilepsie litten, Salvarsan subkutan injizierten, war der Harn schon am fünften Tage nach der Injektion arsenfrei. Die Verfasser konnten nach einer Salvarsaninjektion bei Patienten, die an Syphilis ohne Komplikationen litten, nicht länger als höchstens 10 Tage nachher Arsen im Harn konstatieren. Weiters haben sie nachgewiesen, dass Arsen nach einer Salvarsaninjektion von der Abführung ausgeschieden wird und dass diese Arsenmenge bei intramuskulärer Injektion während den nächstfolgenden drei Tagen ungefähr 5 % der in 0.3 gr Salvarsan enthaltenen Arsenmenge beträgt. In den Faeces konnte das Arsen noch 10 Tage nach der Injektion nachgewiesen werden, während der Harn arsenfrei war.

BORNSTEIN hat nach einer intramuskulären Injektion von 0.5 gr Salvarsan noch drei Wochen nachher Arsen im Harn nachweisen können. Nach 5—7 Wochen fand er dagegen keines mehr.

Weiters konnte GREVEN, nach einer intramuskulären Injektion von 0.45—0.60 gr Salvarsan, mittels der Methode von COSIOS schon 25 Minuten bis eine Stunde nach der Injektion Arsen im Harn fest-



stellen. Diese Arsenreaktion bekam er hierauf fortlaufend während einer Zeit von 14—25 Tagen nach der Injektion. Hierbei sind jene Fälle ausgenommen, die gleichzeitig mit Salvarsan und Quecksilber behandelt wurden und bei denen man Arsen noch *nach* 25 Tagen konstatieren konnte. Der Schlusssatz von GREVEN, dass die Arsenausscheidung damit abgeschlossen sein soll, wird von BORNSTEIN bezweifelt, da er bei einem Patienten, der drei Monate nach der Zufuhr von 0.5 gr Salvarsan gestorben ist, noch immer einen schwachen Arsenspiegel mit dem Harn erhalten konnte.

FISCHER und ZERNIK konnten während sehr langer Zeit, nämlich bis zu einem Jahr nach intramuskulärer oder subkutaner Injektion von Salvarsan, Arsen im Harn feststellen. Auch nach intravenöser Injektion finden sie Arsen (von dem sie der Ansicht sind, dass es von Salvarsan herstamme) während langer Zeit im Urin, so erhielten sie um ein Beispiel zu erwähnen,  $3^3_4$ — $7^1_3$  Monate nach einer Injektion von 0.3—0.5 mg Salvarsan Arsen im Harn und in einem Fall konnten sie sogar noch ein Jahr nach der Injektion Arsen feststellen. KYRLE gibt an, dass er in einem Falle nach subkutaner Injektion von Salvarsan sogar nach  $3^1_2$  Jahre noch Arsen im Harn habe feststellen können und MERCURIEW erwähnt, dass er bei intramuskulärer Administration bis zu 6 Monaten nach der Injektion Arsen im Harn konstatieren konnte, während dies nach intravenöser Zufuhr nur 9—16 Tage der Fall gewesen sei.

FREIFELD hat 10—16 Tage nach der Injektion (intravenös?) Arsen im Urin gefunden. In 2 von 65 untersuchten Fällen konnte er indessen noch nach 17 resp. 24 Tagen einen Arsenspiegel mit dem Harn erhalten.

JEANSELME und BONGRAND haben nach der Intramuskulären Injektion von Salvarsan während 6—26 Tagen nach der Injektion Arsen im Harn vorgefunden und beobachteten, dass dieses in der Regel am 3—6-ten Tage nach der Injektion auftrat. Nach intravenöser Injektion konnten sie dagegen unmittelbar Arsen feststellen und dieses verschwand rasch, so dass sie in gewissen Fällen schon 12—24 Stunden nachher kein Arsen im Harn mehr vorfinden konnten. Bei diesen intravenösen Injektionen schwankte die Arsenmenge im Harn zwischen 1 und 10 mg pro die. FRENKEL-HEIDEN und NAVASSART (1) konnten sowohl nach intramuskulärer, wie nach subkutaner Injektion während mehreren Monaten nach der Injektion Arsen im Harn nachweisen und betrug die Arsenmenge bis zu mehreren Monaten nach der Injektion 0.2—0.8 mg. Die Verfasser (2) fanden, dass der Unterschied in der Ausscheidung nach intramuskulärer oder subkutaner Injektion und nach intravenöser insofern beträchtlich ist, als die im Harn auftretende Arsenmenge nach intravenöser Injektion schon während der ersten Stunden einen Wert erreicht, der zumindestens gleich gross oder auch grösser ist als der gesamten während der folgenden Tage ausgeschiedenen Arsenmenge entspricht. So konnte die Verfasser in einem Fall schon  $1^1_2$  Stunde nach der Injektion nicht weniger als 5.4 mg Arsen im Harn nachweisen. Die grösste Arsen-

menge, die die Verfasser indessen nach intravenöser Injektion mit dem Harn ausscheiden sahen, war 5.6 mg innerhalb 24 Stunden. Hierauf sank die Ausscheidung rasch, sodass während der ersten 10—14 Tage täglich durchschnittlich 0.4 mg oder weniger ausgeschieden wurden. Danach konnten nur 0.1 mg oder noch weniger per Tag festgestellt werden. Dagegen verlief die Ausscheidung nach intramuskulären oder subkutaner Injektion gleichförmiger, sodass z. B. die grösste während der ersten 24 Stunden nach der Injektion ausgeschiedene Arsenmenge 1.5 mg betrug. Hierauf hielt sich diese indessen ziemlich konstant und erreichte ungefähr 0.4 mg per Tag. Sowohl noch intramuskulärer wie nach subkutaner Injektion konnten die Verfasser, wie oben erwähnt, noch lange Zeit Arsen, von dem sie glaubten, dass es vom Salvarsan herrühre, im Harn nachweisen. In einem Fall fanden sie noch 7 Monate nach intramuskulärer Injektion 0.08 mg Arsen im Urin.

Nach den Untersuchungen von IMSCHANITZKY-RIES und RIES soll die Uterusschleimhaut das Vermögen besitzen, Arsen in sich aufzuspeichern, welches beim Menschen während der Menstruationsperioden entfernt wird. FRENKEL-HEIDEN und NAVASSART haben dieses Resultat insofern bestätigen können, als sie nach Salvarsaninjektionen im Harn während der Menstruationsperioden erheblich grössere Arsenmengen fanden als sonst.

Weiters haben diese Forscher (1 und 2) zeigen können, dass nach Injektionen nicht unbedeutende Mengen Arsen in den Kot übergehen. So betrug die grösste beobachtete Menge, die im Verlaufe eines Tages vom Harn ausgeschieden wurde 5.6 mg, während in einem anderen Fall in der Kot-tagesmenge nicht weniger als 10.3 mg nachgewiesen werden konnten (2). In einer Reihe von Fällen haben die Verfasser ähnliche Verhältnisse beobachtet, nämlich dass die Arsenmenge, die mit dem Kot sowohl nach intravenöser als auch nach intramuskulärer Injektion weggeht, bedeutend grösser ist als die mit dem Harn abgehende.

Nach der intravenösen Injektion einer einzigen Dosis Salvarsan von 0.60 gr erhielten WLICOX und WEBSTER während der ersten 3 Tage nach der Injektion nur 4.25 mg Arsen. BERGMANN (1 und 2) injizierte 0.1 gr Neosalvarsan teils in wässriger und teils in Serumlösung und findet entsprechend im ersten Tagesharn 5.8 und 2.6 mg Arsen; auch im Kot konnte er Spuren von Arsen nachweisen.

Eingehende Untersuchungen über die Ausscheidung des Salvarsans durch den Harn und andere Absonderungswege wurden von ULLMANN ausgeführt. Dieser Verfasser hat nach intramuskulärer Injektion bis zu 9 Monaten danach Arsen im Harn nachweisen können, während dies nach intravenöser Administrationsweise nur 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Monate gelang. Die nachstehenden Tabellen geben den Ausscheidungsverlauf bei seinen Versuchen nach intravenöser und intramuskulärer Injektion wieder. Die beiden ersten Tabellen geben die Arsenwerte im Harn nach intravenöser, die dritte nach intramuskulärer Injektion an.

Salvarsanmenge	Wie viele Tage nach der ersten Injektion geprüft	Arsen in mg in der Tagesmenge Harn
0.5 gr	Am Tag d. Injektion . . . . .	6.1
	zweiten Tag . . . . .	3.8
	vierten Tag . . . . .	2.1
	fünften Tag . . . . .	0.2
	sechsten Tag . . . . .	deutliche Spur
0.3 gr	ersten Tag . . . . .	4.6
	zweiten Tag . . . . .	2.2
	dritten Tag . . . . .	1.6
	achten Tag . . . . .	Spur
0.6 gr	zweiten Tag . . . . .	0.9
	siebenten Tag . . . . .	3.5
	fünfzehnten Tag . . . . .	0.8

Wie man sieht, erfolgt die Ausscheidung des Arsens mit dem Harn nach intravenöser Injektion mit bedeutend grösserer Geschwindigkeit als nach intramuskulärer; es dauert die Ausscheidung nach letzterer Injektionsweise also bedeutend längere Zeit an. Nach intravenöser Injektion konnte ULLMANN am vierten Tage nur mehr Spuren von Arsen im Harn nachweisen, während er nach einer intramuskulären sogar am elften Tage nacher noch 0.4 mg Arsen im Harn feststellen konnte. Nach dieser Zeit wurden nur Spuren erhalten (dass will sagen, nach ULLMAN weniger als  $\frac{1}{10}$  mg). Am zweiten Tage nach einer intravenösen Injektion von 0.5 gr Salvarsan konnte er 3.5 mg Arsen in der Abführung konstatieren, während er gleichzeitig im Harn 2.4 mg vorfand. Am fünften Tage nach der Injektion konnte er deutliche, aber nicht wägbare Spuren von Arsen in den Faeces feststellen. ULLMANN zieht aus seinen Untersuchungen folgenden Schlusssatz: „Bei der intravenösen Injektion findet die Hauptmenge der Ausscheidung durch den Harn und Kot schon am ersten Tage statt, fällt in den folgenden 3—4 Tagen rasch ab und erreicht in der Regel am 5, auch 6 oder 7 Tage im Urin die Grenzen der Wägbarkeit.“ ULLMANN hebt hervor, dass sein Resultat in einem gewissen Gegensatz zu dem von ABELIN mit der Farbenreaktion gefundenen steht. Dieser fand nämlich, dass die Ausscheidung schon nach einem Tage in der Hauptsache beendet sei. Die Reaktion von ABELIN stellt jedoch nur die Anwesenheit von organischen Salvarsanverbindungen oder diesen nahestehenden Derivaten fest, nimmt indessen z. B. auf Arsen in anorganischer Form keine Rücksicht.

MUCHA hat den Harn von Personen ungefähr vier Wochen nach intravenöser Salvarsaninjektion untersucht. Er konnte nach dieser Zeit im Harn entweder gar kein Arsen oder auch nur mehr oder weniger deutliche Spuren feststellen. WEBSTER erwähnt einen posi-

tiven Arsenfund 14 Tage nach einer Salvarsaninjektion und BERGMANN (1) hat den Harn zwischen verschiedenen Injektionen, die mit einem Zeitintervall von 5—6 Tagen ausgeführt wurden, nicht arsenfrei erhalten.

DURET hat Novarsénobenzol mit einer Woche Zwischenraum in Dosen von 0.30, 0.60, 0.75 und 0.90 gr injiziert. Die grösste Arsenmenge, die der Verfasser im Harn konstatieren konnte, fand sich am ersten Tage nach der Injektion von 0.90 gr Novarsénobenzol vor und betrug da 12 mg. Die grösste Menge Arsen wurde während den ersten 48 Stunden nach den verschiedenen Injektionen ausgeschieden. Die durchschnittliche Arsenmenge während dieser Zeit betrug im Harn von vier verschiedenen Individuen, welche an keiner anderen Krankheit als Syphilis litten, nach der Injektion von 0.30, 0.60, 0.75 und 0.90 gr Neosalvarsan 4, 7, 8 und fast 10 mg. Während der nächsten Tage nach der Injektion fiel die Arsenmenge im Harn rasch, so dass sie nach vier Tagen nur mehr ca 1 mg per Tag betrug. Die mittlere Arsenmenge, die bei seinen Fällen vom Harn im ganzen ausgeschieden wurde, erreichte während der 28 Tage, da Injektionen vorgenommen wurden, 0.1 gr oder mit anderen Worten, etwas weniger als  $\frac{1}{5}$  der gesamten Arsenmenge, welche ein wenig mehr als 0.50 gr betrug. In einem Falle hatte DURET Gelegenheit, den Harn am 20-ten Tage nach der letzten Injektion zu untersuchen. Er konnte hierbei Arsen feststellen.

ENGLESON hat einige Bestimmungen des Arsengehaltes des Harnes nach Silbersalvarsaninjektionen ausgeführt. Die Grösse der Injektionen schwankte zwischen 0.10 und 0.25 gr und wurden diese mit einem zwischen 4 und 7 Tagen wechselnden Zeitintervall vorgenommen. Nach der Injektion von 0.15—0.25 gr. erreichte die im Tagesharn vorkommende Arsenmenge am Tage nach der Injektion einen zwischen 3.494 und 5.328 mg schwankenden Wert. Hierauf sank der Wert während der folgenden Tage, bis die nächste Injektion gemacht wurde, wo eine neue Steigerung eintrat. Die gesamte Arsenmenge im Harn während  $1\frac{1}{2}$  Monaten, während welcher Zeit 7 Injektionen von zusammen 1.30 gr Silbersalvarsan gegeben wurden, betrug nur 89.941 mg. Indem ENGLESON hiervon die von ihm per Tag auf 0.250 mg geschätzte im Harn «normal» vorkommende Arsenmenge abzieht, erhält er 77.941 mg Arsen, was also dem vom Silbersalvarsan herstammenden Arsen entsprechen soll. Nach dieser Art der Berechnung sollten vom zugeführten Arsen nur 26.6 % durch die Harnwege ausgeschieden worden sein.

MEHRTENS (2) hat in 12 untersuchten Fällen nach der intravenösen Injektion von 0.60 gr Neoarsphenamin während der auf die Injektion folgenden 12 Stunden im Mittel 0.787 mg Arsen im Harn gefunden. Während der darauf folgenden 12 Stunden konnte er in 5 Fällen 0.772 mg feststellen. Am zweiten Tage nach der Injektion erreichte die Arsenmenge 1.339 mg, am dritten 1.339 mg und während der ersten 12 Stunden am vierten Tage 0.284 mg Arsen. MEHRTENS erwähnt nicht, ob dem Organismus schon früher Salvarsanpräparate zugeführt worden sind.



WEISS und RAISS haben an Tertiärsyphilitikern während der 3 ersten Tage nach einer Injektion von 0.60 gr »Arsphenamin« im Harn 2.9—6.3 % der injizierten Arsenmenge gefunden; nach einer abermaligen Injektion der gleichen Dosis erreichte die Arsenmenge während genannter Zeit 5.7—8.8 % und nach einer dritten Injektion 5.2—6.5 %. Während des Verlaufes von 14 Tagen betrug die gesamte durch den Harn ausgeschiedene Arsenmenge 4.9—13.5 % der injizierten. Die Verfasser heben hervor, dass die durch den Harn ausgeschiedenen Arsenmengen nicht nur bei verschiedenen Individuen, sondern auch bei ein und demselben Individuum an verschiedenen Tagen variieren. Die von diesen Verfassern angegebenen Schwankungen der Arsenmengen betragen indessen vom vierten Tage nach der Injektion an, mit Ausnahme eines einzigen Falles, nie mehr als 1 mg. In Übereinstimmung mit mehreren von anderen Forschern ausgeführten Untersuchungen ziehen die Verfasser den Schlusssatz, dass die geringe Menge Arsen, die sich im Harn vorfindet, darauf beruhe, dass ein grosser Teil durch den Darm ausgeschieden werde und weiters darauf, dass ein anderer Teil im Körper verbleibe.

BAILEY und MACKAY konnten im Harn von Patienten, die eine antiluetische Behandlung mit Neosalvarsan und Quecksilber durchgemacht haben, am 24—157ten Tage nachher nie Arsen nachweisen.

Von den Forschern, die sich mit der Bestimmung der Arsenmenge im Harn nach der Injektion von Salvarsanpräparaten beschäftigt haben, ist u. a. DEBON zu von oben erwähnten Forschern ziemlich abweichenden Resultaten gekommen. Er erwähnt, dass nicht weniger als 6 von 8 untersuchten Patienten, nach einer Injektion von 0.30—0.90 gr Novarsénobenzène, schon nach 3—6 Tagen eine Arsenmenge ausgeschieden haben, die fast der ganzen mit dem Präparat zugeführten entsprach. Nach DEBON hat MOUNEGROT berechnet, dass nach einer Injektion des genannten Stoffes ungefähr 0.1 gr von diesem täglich ausgeschieden werden, also eine Menge, die jene erheblich übersteigt, welche z. B. DURET nach Injektionen gefunden hat; dieser fand höchstens 12 mg Arsen in der Harntagesmenge und dies nach einer Injektion von 0.90 gr Novarsenobenzol.

Die Ansicht von FRENKEL-HEIDEN und NAVASSART, dass man nach Salvarsaninjektionen im Kot grössere Mengen Arsen wiederfindet als im Harn, wurde in letzter Zeit vor allem von MATHIEU bestätigt. So fand dieser nach der Injektion von Novarsénobenzène am ersten Tage nach der Injektion im Harn nur 5 % des injizierten Arsenquantums, am zweiten Tage 2.46, am dritten 2.21, am vierten 1.39, am fünften 1.29 und am sechsten 0.91 %. Hierauf konnten im Harn nur mehr Spuren von Arsen festgestellt werden. Im Mittel fand der Verfasser im Harn während 6 Tagen nur 13.25 % der injizierten Arsenmenge. Die mit dem Harn ausgeschiedene Arsenmenge war der injizierten nicht proportioniert. Die nach diesen Injektionen mit dem Kot weggegangene Arsenmenge war bedeutend grösser als die vom Harn ausgeschiedene. Also: Während des ersten Tages nach der Injektion betrug die mit dem Kot ausgeschiedene Menge Arsen 7.21 %

der injizierten um am zweiten Tage einen Wert von 12.07 % zu erreichen. Hierauf sinkt die Arsenquantität allmählich, so dass sie am dritten Tage nach der Injektion 5.64 %, am vierten 2.72, am fünften 2.71, am sechsten 1.66 % und am siebenten 0.73 % der injizierten beträgt. Danach konnten im Kot nur Spuren von Arsen festgestellt werden. Im ganzen wurden in der Abführung während 7 Tagen 32.74 % des injizierten Arsens gefunden, was zusammen mit der während 6 Tagen vom Harn ausgeschiedenen Arsenmenge ungefähr 46 % der injizierten ausmacht. Bei der Untersuchung von MATHIEU betrug die durch den Darm ausgeschiedene Arsenmenge ungefähr das  $2\frac{1}{2}$ -fache der mit dem Harn weggegangenen. MATHIEU berechnete, dass sich nach 7 Tagen noch annähernd 40 % der dem Organismus zugeführten Arsenmenge im Körper befanden.

Zu ähnlichen Resultaten ist auch POMARET hinsichtlich des Arsphenamin gekommen.

Untersuchungen über das Vorkommen von Arsen im Harn nach der Injektion von Salvarsanpräparaten per rectum, eine Administrationsweise die zuerst von BOGROW angewendet wurde, sind das erste mal von AZEMAR ausgeführt worden, welcher feststellte, dass die Arsenmenge im Harn nicht so gross war und dass dieses auch nicht während so langer Zeit auftrat nach intrarectalen als nach der intravenösen Injektion des Stoffes. Bei der Anwendung von extrem grossen Dosen, von bis zu 4 gr Neoarsphenamin per rectum konnte MEHRTENS (2) dagegen grosse Arsenquantitäten im Harn nachweisen. So fand er an 10 Fällen während der ersten 12 Stunden nach der Injektion nicht weniger als 2.57 mg; während der 12 folgenden Stunden erreichte die Menge in 11 untersuchten Fällen 2.39 mg. Nach der intravenösen Administration von 0.6 gr Salvarsan betrug die Arsenmenge im Harn zu den gleichen Zeiten kaum  $\frac{1}{3}$  dieser Werte.

Das gemeinsame Resultat der Arbeiten verschiedener Forscher, hinsichtlich der Ausscheidung von Salvarsanpräparaten mit dem Harn ist, dass diese nach der Injektion rasch im Harn auftreten, was ABELIN, RIEBES, STERN, KÖTTER u. a. mit Farbenreaktionen am Salvarsan gezeigt haben. Weiters kann man feststellen, dass das Salvarsan mit dieser Farbenreaktion im Harn nur verhältnismässig kurze Zeit nachweisbar ist, welche im allgemeinen 2 Tage (STERN, ENGWER, KÖTTER u. a.) nicht überstiegen hat, aber oft bedeutend darunter liegt, mitunter weniger als 10 Stunden (ABELIN, RIEBES, LEWITT u. a.) beträgt. Da die Methodik hinsichtlich Einzelheiten wechselte, so hat man vielleicht hierin den Grund für die verschiedenen Werte zu suchen. Indessen ist es schon a priori denkbar, dass auch vom Zeitpunkt an, wo diese Farbenreaktion negativ geworden ist, doch noch fortwährend Salvarsan als solches vom Körper ausgeschieden wird. Die Empfindlichkeit der Methode ist nämlich nicht hinreichend gross, um geringe Mengen von Salvarsanpräparaten damit nachweisen zu können. RIEBES hat angegeben, dass die Empfindlichkeitsgrenze bei 1: 60,000—1: 80,000 liegt. Rechnet man mit dieser Angabe, so sollte die Reaktion bereits negativ werden, wenn



die in 1,500 ccm Harn befindliche Salvarsanmenge noch 25—19 mg, einer Arsenmenge von ca 7 mg entsprechend, beträgt. Wie man aus späteren Untersuchungen, die angestellt wurden um durch Bestimmung der im Harn befindlichen Arsenmenge Kenntnis von der Ausscheidung der Salvarsanpräparate zu erhalten, findet, dauert es im allgemeinen nicht lange (einen Tag oder weniger) bevor die im Harn vorhandene Arsenmenge bedeutend unter jenen Werten liegt, welche auf Salvarsan umgerechnet, von RIEBES als Minimum für eine positive Farbenreaktion angegeben wurde. Weiters gibt es eines andere Möglichkeit, nämlich die, dass das Salvarsan nur während einer begrenzten Zeit in solcher Form im Harn auftritt, dass man eine positive Farbenreaktion erhalten kann. Wenn man indessen mit dieser Reaktion auch keine Kenntnis über die Zeitdauer erhält, während welcher die Salvarsanpräparate vom Körper durch den Harn ausgeschieden werden, so giebt sie uns doch Auskunft über die Geschwindigkeit, mit der die Salvarsanpräparate im Harn auftreten. Weiters erhält man durch die Stärke der Reaktion auch einen gewissen Einblick in die Art die Ausscheidung während der der Injektion unmittelbar folgenden Zeit.

Man hat sich natürlich auch der Bestimmung Arsens im Harn bedient, um eine Auffassung über die Ausscheidungszeit der Salvarsanpräparate zu erhalten. So geben FISCHER und HOPPE an, dass der Harn von Paralytikern während 10—13 Tagen nach einer subkutanen Injektion von 0.1 gr Salvarsan arsenfrei war und weiters, dass der Harn von Personen, die nur an Syphilis ohne Komplikationen litten, nach einer ähnlichen Injektion in der Regel nach 5 Tagen arsenfrei war. FISCHER und ZERNIK konnten dagegen nach intramuskulärer und subkutaner Injektion noch  $7\frac{1}{3}$  Monate nach der Injektion Arsen im Harn feststellen und MERKURIEW konnte bei Verwendung der intramuskulären Administrationsweise 6 Monate nach der Injektion Arsen im Harn nachweisen, während er dieses nach intravenöser Injektion nur bis zu 16 Tagen gefunden hat. ULLMANN findet, wenn er sich der intramuskulären Injektion bedient, nach dem 11ten Tage allerdings Arsen im Harn, jedoch nur Spuren, was nach ihm weniger als 0.1 mg bedeutet; bei intravenöser Injektion findet er dagegen schon am 5ten Tage nur mehr Spuren von Arsen. Andere Verfasser haben mit Hinsicht auf die Zeit, die zur Ausscheidung der Salvarsanpräparate benötigt wird, ähnlich stark variierende Werte gefunden.

Bei diesen Untersuchungen über die im Harn nach Salvarsaninjektionen vorkommenden Arsenmengen hat es sich gezeigt, dass die Art der Injektion auf die Ausscheidung einen grossen Einfluss hat, indem die Arsenmenge im Harn nach intravenöser Injektion schon am ersten oder zweiten Tage nach der Injektion ihr Maximum erreichte, um hierauf ziemlich rasch auf Werte herabzusinken, die nur wenige % der während des ersten oder zweiten Tages nach der Injektion im Harn auftretenden Arsenmenge betragen. Der höchste Wert, den FRENKEL-HEIDEN und NAVASSART im Tagesharn nach intravenöser Injektion von 0.6 gr Salvarsan fanden, war 5.6 mg Arsen

und ULLMANN gibt an, dass die Arsenmenge während derselben Zeit nach einer Injektion von 0.5 gr Salvarsan höchstens 6.1 mg erreicht. Ein ausnehmend hoher Wert wird von FISCHER und HOPPE angegeben, welche an einem Paralytiker am zweiten Tage nach einer intravenösen Injektion von 0.3 gr Salvarsan im Harn nicht weniger als 79.2 mg Arsen fanden; am vierten Tage nach der Injektion war der Harn arsenfrei. Die grösste von DURET nach einer Injektion von 0.90 gr Novarsénobenzol gefundene Arsenmenge betrug 12 mg. MEHRTENS fand nach intravenöser Injektion von 0.60 gr Neoarsphenamin bis zu 1.56 mg und bei intrarectaler Applikation von 4 gr Neoarsphenamin 5 mg per Tag und ENGLESSON nach der Injektion von 0.25 gr Silbersalvarsan bis zu 5.328 mg Arsen im Harn.

Die *gesamte* im Falle von FISCHER und HOPPE durch den Harn ausgeschiedene *Arsenmenge* erreichte ca 75 % der injizierten Arsenosis und wurde ausserdem während der ersten drei Tage ausgeschieden. ULLMANN fand im Kot und Harn während der ersten 4—5 Tage nach Salvarsaninjektionen eine Arsenmenge, die zwischen 14 und 19 % der injizierten schwankte; also bedeutend niedrigere Werte als die von FISCHER und HOPPE angegebenen. DURET hat im Harn knapp 20 % der Arsenmenge nachgewiesen, welche einem Patienten während einer Zeit von 28 Tagen in einer Dosis von zusammen 2.55 gr Neosalvarsan zugeführt wurde. WEISS und RAIZISS fanden während der einer Salvarsaninjektion folgenden 14 Tage nur ca 4.9—13.5 % der injizierten Arsenmenge im Harn. Das Resultat von MEHRTENS (2) scheint dies zu bestätigen. ENGLESSON findet nach der Injektion von Silbersalvarsan nach eigener Berechnung 26.6 % des Arsens im Harn. Die Angabe von DEBON, dass schon während der ersten 3—6 Tage nach einer Injektion so gut wie das ganze Arsen ausgeschieden wird, ist alleinstehend und muss mit grosser Reservation aufgenommen werden; ganz besonders, wenn man bedenkt, dass die Salvarsanpräparate die Eigenschaft zeigen, dass sie von den Organen in denen sie sich niedergeschlagen haben, nur langsam wieder freigemacht werden.

Nach *intramuskulärer* und *subkutaner* Injektion von Salvarsanpräparaten erfolgt die Ausscheidung durch den Harn erheblich langsamer als nach intravenöser und erreicht die Arsenmenge im Harn nie die hohen Werte, wie nach intravenöser Injektion der fraglichen Präparate. Andererseits nehmen die Arsenwerte nicht in dem raschen Tempo, wie nach intravenöser Injektion ab. So beträgt die Arsenmenge in den von ULLMANN oben angeführten Fällen noch am siebenten Tage nach der Injektion 3.5 mg und FRENKEL-HEIDEN und NAVASSART erwähnen einen Fall, bei dem die Arsenmengen im Harn am siebenten und 14-ten Tage nach einer Injektion von 0.6 gr Salvarsan 0.6 und 0.7 mg erreichten, während die Arsenmenge zu gleichem Zeitpunkte nach intravenöser Injektion der gleichen Salvarsanosis nur 0.1 mg betrug.

Für diese Untersuchungen gilt das gleiche wie für die Arsenbestimmungen im Harn nach der Zufuhr von anorganischem Arsen, nämlich, dass auf das Arsen, welches auf andere Weise als mit den

Salvarsanpräparaten eventuell in den Organismus gelangt ist, oder mit anderen Worten das Arsen, welches normal im Harn vorkommen kann, keine Rücksicht genommen wurde. Da diese Arsenmenge, wie früher erwähnt wurde, oft bis zu 1 mg oder noch mehr (BANG) betragen kann, versteht man, dass die Arsenbestimmungen nur einen relativen Wert besitzen, wenn es gilt, irgendeinen Schluss hinsichtlich der Ausscheidungszeiten der verschiedenen Präparate zu ziehen und gilt dies ganz besonders, wenn die Werte weniger als 1 mg betragen. Allerdings ergibt sich aus den Untersuchungen von BANG, dass die Arsenmengen, die normal im Harn vorkommen und dem Organismus mit der Nahrung oder auf andere Weise zugeführt werden, im allgemeinen nicht so hohe Werte wie 1 mg erreichen. Andererseits ist es indessen gar nichts ungewöhnliches nach dem Genuß von Fischen solche Werte zu finden und wenn auch kein Fisch verzehrt wurde, ist es doch nichts ungewöhnliches, Arsenmengen im Harn zu finden, die <sup>1</sup>/<sub>3</sub> mg oder mehr betragen. Berücksichtigt man dies, so kann man verstehen, wie schwierig es ist durch Arsenbestimmungen im Harn nach der Zufuhr von Arsenpräparaten einen sicheren Anhaltspunkt nicht nur für die Ausscheidungszeiten sondern auch für die Arsenmengen, die von den zugeführten Präparaten herkommen, zu erhalten. Findet man grössere Arsenmengen im Harn, so wird natürlich auch die Fehlerquelle kleiner. Wenn andererseits Arsenmengen vorkommen, die nur Bruchteile von mg betragen, so hat man keine wie immer geartete Garantie dafür, dass nicht dieses ganze Arsen von der genossenen Nahrung herkommt. Daher ist es unmöglich, auf diesem Wege eine sichere Kenntnis davon zu erhalten, ein wie grosser Teil des injizierten Arsens durch die Harnwege ausgeschieden wird. *Weiters ist es unmöglich, auf diesem Wege zu ermitteln, wieviel vom Arsenpräparat im Körper verblieben ist, da ja, wie schon gezeigt wurde, ein grosser Teil des Arsens den Körper durch den Darm verlassen kann, ganz abgesehen von anderen Wegen, welche später besprochen werden sollen.*

In der Erscheinung, dass der Harn schon normal Arsen enthält, haben wir sicherlich eine Ursache für die vielen Angaben zu suchen, dass das Arsen, welches von Harn nach einer Injektion des einen oder des anderen Salvarsanpräparates ausgeschieden wird, vom injizierten Präparate herkommen soll, da man nicht darauf Rücksicht genommen hat, dass das Arsen im Harn auch wohl von solchem sich herleiten kann, welches dem Körper nicht absichtlich zugeführt wurde. Die Angaben verschiedener Forscher, dass sie Arsen mehrere Monate, nachdem die Salvarsaninjektionen stattgefunden haben, *muss man hinsichtlich ihrer Annahme, dass sich das Arsen, welches sie bei diesen Untersuchungen erhalten haben, von den injizierten Präparaten herleite, mit der grössten Vorsicht aufnehmen.* Dies deshalb, da es, wie oben gesagt wurde, zumindestens gleich wahrscheinlich ist, dass die kleinen Arsenmengen um die es sich hier handelt, von zufällig vom Organismus aufgenommenem Arsen herkommen, als dass sie sich von einem Arsenpräparat herleiten, welches vor mehreren Monaten oder sogar vor einem Jahr in den Körper eingeführt wurde.

Indessen gibt es auch Angaben, nach welchen man schon 10—13 Tage, ja sogar schon 5 Tage (FISCHER und HOPPE) nach der subkutanen Injektion von Arsenpräparaten arsenfreien Harn erhalten hat und ULLMANN kann am fünften Tage nach intravenöser Injektion nur mehr »Spuren« von Arsen (weniger als 0.1 mg) im Harn feststellen.

Dass die Salvarsanpräparate auch durch den Darmkanal ausgeschieden werden, wurde von ENGWER, ULLMANN, FISCHER und HOPPE u. a. erwähnt, sowie vor allem von FRENKEL-HEIDEN, NAVASSART, MATHIEU und POMARET gezeigt. Diese letzteren geben, wie oben angeführt, an, dass die grösste Arsenmenge mit dem Kot ausgeschieden wird und MATHIEU sagt, dass diese sogar  $2\frac{1}{2}$  mal so gross als die gleichzeitig mit dem Harn ausgeschiedenen ist.

Aus diesem geht hervor, dass es also unmöglich ist, nur auf Grund von Arsenbestimmungen im Harn sichere Schlüsse hinsichtlich der Ausscheidungsverhältnisse von Salvarsanpräparaten zu ziehen und deshalb muss es auch unberechtigt sein, nur auf Grund von Untersuchungen über den Arsengehalt des Harns in Bezug auf die Menge von Salvarsanpräparaten, welche im Körper verbleibt, Schlüsse zu ziehen. Dies hat beispielsweise deutlich ENGLESSON getan, welcher glaubt, dass jene Menge der verwendeten Salvarsanpräparate, die nicht in Form von Arsen im Harn nachgewiesen werden konnte, im Körper verblieben sei. Allerdings kann hierzu bemerkt werden, dass irgendwelche Untersuchungen über das Verhalten des Silbersalvarsans mit Bezug auf andere Ausscheidungswege nicht ausgeführt worden sind; aber man hat keine besonderen Gründe a priori anzunehmen, dass dieses Präparat in erwähnter Hinsicht in erheblichem Grade von anderen naheverwandten Präparaten abweichen soll.

## **B. Die Ausscheidung von Arsen auf anderen Wegen als durch die Harnwege und den Darmkanal.**

Früher wurde erwähnt, dass GAUTIER und BERTRAND u. a. Arsen in einem grossen Teil der Organe des Tierorganismus nachgewiesen haben und dass BERTRAND der Ansicht war, dass Arsen ein in jeder Zelle notwendig vorhandener Stoff sei, ohne welchem ein Leben nicht möglich wäre. Früher wurde auch erwähnt, dass Arsen von verschiedenen Forschern in ektodermalen Organen nachgewiesen werden konnte (KNECKT und DEARDEN, ABENIUS, BLOEMENDAHL u. a.) und von diesen war besonders das Haar Gegenstand wiederholter Untersuchungen. WIESER hat Arsen in epidermalen Organen in grösserer Konzentration als in anderen Organen vorgefunden. Bei diesen genannten Untersuchungen, wo Arsen festgestellt werden konnte, ist, soweit bekannt, kein Arsen vom Gegenstand der Untersuchung eingenommen worden.

Die erste Angabe, dass das Arsen vom Körper Möglicherweise durch die epidermalen Organe ausgeschieden wird, rührt von CASPER her, der eine Leiche, die 11 Jahre begraben war, aus medicolegalen Grün-



den untersuchte. Während er in den inneren Organen kein Arsen fand, konnte er solches in den Haaren nachweisen. Nach ihm haben BERGERON, DELENS und L'HÔTE im Haare einer 17-jährigen Frau, welche 50 gr Schweinfurtergrün eingenommen hatte und 5 Tage nachher starb, eine Arsenmenge nachweisen können, die auf 100 gr Haar 1.1 mg betrug. BROUARDEL und POUCHET haben in drei Fällen von Arsenvergiftung, bei denen mit grosser Wahrscheinlichkeit wiederholte Dosen zugeführt wurden, Arsen in einer Menge von 5 mg per 110 gr Haare festgestellt. WIESER hat in epidermalen Organen eine grössere Arsenkonzentration als in anderen vorgefunden.

SCHIFF hat Arsen im Haare von Hunden nachgewiesen, welche entweder mehrere oder auch nur eine einzige Dosis erhalten hatten. Um zu ermitteln, wie lange Zeit notwendig ist, bis das Arsen im Haar auftritt, gab er einem Hund eine Dosis von 3 gr Arsen. »Dem nach kurzer Zeit verendeten Tiere wurden die Haare abgeschnitten» und hierauf untersucht, wobei ein deutlicher Arsenspiegel erhalten wurde. ABEL hat mit »*Penicillium brevicaulis*» im Haar von Personen, die Arsen in medikamentöser Form eingenommen haben, Arsen nachgewiesen und weiters haben ABEL und BUTTENBERG im Haar von Personen, die 2 Monate vorher eine Arsenbehandlung (168 mg arsenige Säure während 29 Tagen) abgeschlossen haben, festgestellt.

SCHOLZ konnte mit der gewöhnlichen MARSH'schen Methode im Haare von Personen, die auf Grund von Psoriasis eine Arsenbehandlung durchgemacht haben, kein Arsen konstatieren; dagegen gelang ihm dies mit »*Penicillium brevicaulis*«. Er glaubte mit einem besonderen Verfahren konstatieren zu können, dass 0.1 gr Epidermischuppen 0.002 mg Arsen enthielten. Die beiden untersuchten Patienten hatten im ganzen 0.45 resp. 0.60 gr arsenige Säure injiziert erhalten. MACHON und STRZYZOWSKI haben im Haar einer Person Arsen gefunden, die während drei Monaten Liquor Fowleri in einer Dosis von 30 Tropfen, dreimal täglich eingenommen hatte.

Während KNECKT und DEARDEN im Haar von Personen, denen kein Arsen in bekannter Form zugeführt wurde, allerdings die Anwesenheit von Arsen — wenn auch in zu geringer Menge, um quantitativ bestimmbar zu sein — feststellen konnten, haben sie andererseits im Haar von Individuen, die durch arsenhaltiges Bier vergiftet wurden, Arsenmengen bis zu 3—10 per 100,000 nachweisen können; an einer Person, die eine zeitlang täglich 7 mg arsenige Säure eingenommen hatte, konnte er eine Arsenmenge, 3 : 100,000 entsprechend, feststellen. BAYET und SLOSSE haben in 1 gr Haar von Arbeitern, die Kohlenstaub ausgesetzt waren, Arsen gefunden.

Im Gegensatz zu obengenannten Forschern konnte HEFFTER (4) im Haar von Tieren, die kein Arsen erhalten hatten, diesen Stoff nie nachweisen. Auch konnte er in einem Fall von Arsenvergiftung, bei dem der Tod wahrscheinlich 6—8 Stunden nach der Einnahme des Arsens eingetreten ist, kein Arsen im Haar finden. An einem Hund, welcher 10 mg arsenige Säure per kg Körpergewicht erhalten hat, konnte nach 1—3 Tagen kein Arsen im Haar festgestellt werden; dagegen gelang dies nach 15 Tagen (5). Ein anderer Hund,

dem arsenige Säure in Substanz in der grossen Dosis von 1.5 gr verabreicht wurde, zeigte dagegen schon 24 Stunden nachher Arsen im Haar. Nach der Arsenzufuhr während längerer Zeit fand HEFFTER an Hunden 11.5 mg Arsen per 100 gr Haar (5). Bei ähnlichen Versuchen mit Kaninchen konnte der Verfasser auch nicht nach der Arsenzufuhr während 27 Tagen Arsen im Haar finden. HEFFTER hat im Haar von Personen, die kein Arsen erhalten haben, kein solches gefunden, dagegen konnte er in Übereinstimmung mit ABEL und BUTTENBERG das Vorkommen von Arsen lange Zeit nach dem Aufhören der Arsenzufuhr feststellen. So fand er an einer Person, die 1—1.5 gr Arsen in Form von Ratzengift in selbstmörderischer Absicht eingenommen hat, noch 59 Tage und 11 Monate später Arsen im Haar und an einer anderen Person, die während der letzten zwei Jahre vor der Untersuchung kein Arsen eingenommen, jedoch vorher auf Grund einer Krankheit (Ichtyosis) solches erhalten hatte, konnte er bei der Untersuchung des Haares einen deutlichen Arsenpiegel erhalten (HEFFTER 4).

Einen guten Beweis für die Ausscheidung von Arsen mit dem Haar hat BLOEMENDAHL gegeben. Während er in 5 gr Haar eines Kaninchen, welches kein Arsen erhalten hatte nur 0.0028 mg nachweisen konnte, erreichte die Arsenmenge nach einer Arsenkur in der gleichen Menge Haar 0.1375 mg. Bei der Untersuchung von Kaninchennägel fand er in einem Fall vor der Arsenkur in 1.6 gr nur Spuren von Arsen; nach der Arsenkur konnte er in der gleichen Menge Substanz 0.0504 mg Arsen feststellen.

Nach der Zufuhr von *monomethylarsinsäurem Natrium*, fand MOUNERAT an Tieren, dass jene Arsenmengen, die der Organismus nicht während der ersten 24 Stunden nach der Zufuhr des Präparates ausscheidet, zum grössten Teil in den ektodermalen Organen (Haut und Haar) abgelagert werden.

RABOW und STRZYZOWSKI konnten im Haar von 10 Ugandanegern, welche *Atoxyl* in einer gesamten zwischen 4 und 8 gr schwankenden Menge erhalten hatten, kein Arsen nachweisen und bei ähnlichen Versuchen mit Kaninchen sind sie zu dem gleichen Resultat gekommen. Indessen benützten diese Verfasser eine Methode, mit welcher man keine kleineren Arsenmengen als 0.01 mg nachweisen konnte und die grösste Menge Haar, die sie gleichzeitig untersuchten, betrug nicht mehr als 1 gr. LOCKEMANN und PAUCKE haben dagegen an einem Patienten, der mit *Atoxyl* behandelt wurde, sowohl 2 als auch 4 Monate nach dem Beginn der Behandlung in ca 5 gr Haar 0.015 resp. 0.150 mg Arsen erhalten.

An zwei Patienten, die *Salvarsan* intramuskulär erhalten hatten, konnten FRENKEL-HEIDEN NAVASSART (2) Arsen nachweisen; bei anderen Patienten war dies dagegen nicht der Fall. Weiters konnten sie mit dem Haar von Hunden, welche wiederholte *Salvarsan* Dosen erhalten hatten, einen Arsenspiegel bekommen. Ungefähr einen Monat nach der ersten Injektion erhielten sie mit 5.2 gr Haar einen undeutlichen Arsenspiegel; jedoch schon 20 Tage später konnten sie in 9 gr Haar nicht weniger als 0.05 gr Arsen konstatieren. Sie hat-



ten sich davon überzeugt, dass im Haare vor den Injektionen kein Arsen nachweisbar war.

Wenn Arsen also auch nach obengesagtem normal im Haar von Tieren und Menschen vorkommen kann (GAUTIER, BERTRAND, KNECKT und DEARDEN, BLUEMENDAHL u. a.), so scheint doch festzustehen, dass die im Haar vorkommenden Arsenmengen, wenn kein Arsen zugeführt wurde, nie jene Werte erreichen, die man findet, wenn dem Organismus Arsenpräparate in der einen oder anderen Form zugeführt worden sind. Ganz besonders deutlich geht dies aus den Untersuchungen von BLOEMENDAHL über das Vorkommen von Arsen nach der Zufuhr von anorganischen Arsenverbindungen hervor. Einen weiteren deutlichen Beweis hierfür findet man in den mit Salvarsan ausgeführten Tierversuchen von FRENKEL-HEIDEN und NAVASSART. Diese beiden genannten Untersuchungen, sowie mehrere andere bilden einen sicheren Beweis dafür, dass das Arsen zum Teil im Haar und in den Derivaten der Haut (SCHOLTZ) abgelagert wird und dass also die Arsenpräparate auf diesen Wegen nach und nach vom Körper ausgeschieden werden.

Mit Bezug auf das Vorkommen von Arsen im Schweiß liegen einige wenige Untersuchungen vor. So glaubten BERGERON und LEMATRE feststellen zu können, dass Arsen mit dem Schweiß ausgeschieden werde und weiters haben WELANDER und ALMKVIST an acht Patienten, denen *arsenige Säure* injiziert wurde, konstant einen deutlichen Arsenspiegel erhalten. KLASON konnte gleichfalls im Schweiß eines an Arsenvergiftung leidenden Patienten stets Arsen nachweisen. Dagegen konnte TACHAU in 330 ccm Schweiß, der von Patienten herstammte, die täglich 1 ccm Liquor Fowleri erhalten haben, kein Arsen feststellen.

ULLMANN gibt an, dass er nach *Salvarsaninjektionen* im Schweiß kein Arsen nachweisen konnte. Zum gleichen Resultat sind STÜMPKE und SIEGFRIED gekommen.

Nach BUCARA hat LEWALD und POUCHET angegeben, dass sich Arsen in Ziegenmilch vorfinde und BROUARDEL und POUCHET berichten, dass sie an einer säugenden Frau, die täglich 6 mg *arsenige Säure* erhielt, in 100 ccm Milch nicht weniger als 1 mg  $\text{As}_2\text{O}_3$  gefunden haben. Diese grosse Arsenmenge in der Milch sollte zu grosser Vorsicht mahnen, wenn es sich um die Verordnung von arsenhaltigen Medikamenten für säugende Frauen handelt. Spätere Untersuchungen haben indessen nicht bestätigen können, dass eine so grosse Menge Arsen in die Milch übergeht. So sagt beispielweise THIEMICH, dass man mit der Annahme, dass Arsen wirklich in die Milch übergehe, vorsichtig sein soll. Die Untersuchungen, die später ausgeführt worden sind, haben allerdings zum grossen Teil bestätigen können, dass Arsen wirklich in die Milch übergeht, aber die Mengen, die man in dieser wiederfindet, erreichen nur einen Bruchteil der von BROUARDEL und POUCHET angegebenen Werte. So konnte BUCARA an einer säugenden Frau, welche täglich 2—6 Bland'sche Pillen (mit Arsen in nicht angegebener Menge) eingenommen hat, in 100 ccm Milch nur Spuren von Arsen nachweisen. Zu Ähnlichen Resultaten ist

auch VAN ITTALLIE gekommen. BLOEMENDAHL konnte an Menschen nach der Zufuhr von Liquor Fowleri in einer Dosis von 1—6 Tropfen per Tag in 45 cem Milch bis zu 0.002 mg arsenige Säure feststellen. Er war indessen der Ansicht, dass dieser Wert zu hoch gewesen sei und bei Kontrollversuchen konnte er in der oben angegebenen Menge Milch während der ersten vier Tage nach Beginn der Kur kein Arsen und am fünften Tag nur 0.0004 mg arsenige Säure konstatieren. Bei Tierversuchen ist der Verfasser zu ähnlichen Resultaten gekommen.

Nach der Zufuhr von grossen *Salvarsandosen* konnten CHAMBRELENT und CHEVRIER in der Milch von Ziegen kein Arsen nachweisen. PLAUT konnte mittels *Penicillium brevicaulis* in der Milch einer Frau, welche Salvarsaninjektionen erhalten hatte, kein Arsen feststellen und STERN der die Milch säugender Frauen, welche Salvarsan erhalten hatten, mit der Farbenreaktion von ABELIN prüfte, erhielt ein negatives Resultat. Auch TAEGE und DUBOT konnten in der Milch nach Salvarsaninjektionen kein Arsen nachweisen, aber sie machten gleichwohl die Beobachtung, dass sich die syphilitischen Symptome, die das säugende Kind zeigte, im Zusammenhang mit den Salvarsaninjektionen, die die Mutter erhielt, erheblich verbesserten, was doch nicht zu bedeuten braucht, dass Salvarsan in die Milch gegangen ist. JESIONEK gibt andererseits an, dass er sowohl 24 Stunden als auch 5 Tage nach einer Salvarsaninjektion in der Muttermilch Arsen feststellen konnte.

Von anderen Flüssigkeiten, in denen man die Anwesenheit von Arsen oder Arsenpräparaten nachweisen konnte, geben ALMKVIST und WELANDER an, dass sie mit dem erbrochenen *Mageninhalt* eines Patienten, der mit Injektionen von arseniger Säure behandelt wurde, einen Arsenspiegel erhalten konnten. JEANSELME und BONGRAND fanden im Mageninhalt 5—6 Stunden nach einer Salvarsaninjektion nicht weniger als 1 cgr Arsen, während sie in einem anderen Fall kein Arsen nachweisen konnten. In einem Fall konnte RIEBES mit der Farbenreaktion von ABELIN im Mageninhalt 1—2 Stunden nach einer Injektion Salvarsan nachweisen; in sechs anderen Fällen erhielt er jedoch ein negatives Resultat. STÜMPKE und SIEGFRIED haben an den beiden ersten Tagen nach einer Salvarsaninjektion Arsen im Mageninhalt von Patienten feststellen können.

OBREGIA und CARNIOL (1) haben mit der *Galle* von Hunden 15—20 Minuten nach einer Salvarsaninjektion positive Abelin'sche Reaktion erhalten. Ungefähr eine Stunde nach der Injektion erreichte diese Reaktion die grösste Stärke. Später als 7 Stunden nach der Injektion konnten sie genannte Reaktion nicht mehr erhalten. POMARET hat in 5 cem Galle eines Hundes nicht weniger als 1 cgr Salvarsan gefunden.

OBREGIA und CARNIOL (2) haben den *Speichel* mit der Reaktion von ABELIN untersucht. Indessen konnten sie hier nicht die typische Farbe erhalten; dagegen trat schon eine halbe Stunde nach der Injektion eine intensive Blaufärbung auf.

Zum Schluss kann erwähnt werden, dass BLOEMENDAHL bei Ver-

suchen mit Kaninchen denen 20 gr *kakodylsaures Natrium* eingegeben wurden, unter besonderen Vorsichtsmassnahmen Arsen in der ausgeatmeten Luft nachweisen konnte; wurde dem Tiere jedoch arsenige Säure zugeführt, so war dies nicht der Fall.

Es haben also Arsen oder Arsenpräparate sowohl im Schweiss, als auch in der Milch nachgewiesen werden können. *Man findet also, dass Arsen oder Arsenpräparate nach Arsenbehandlung im allgemeinen in den zur Untersuchung gelangten Sekreten des Körpers — wenn auch einzelne Untersuchungen ein negatives Resultat ergaben — nachgewiesen werden können.*

Das Vorkommen von Arsen oder Arsenpräparaten hat also festgestellt werden können: im Schweiss (BERGERON und LEMATRE, WELANDER und ALMKVIST u. a.), in der Milch (LEWALD und BOUCHET, BROUARDEL und POUCHET, BLOEMENDAHL u. a.), im Mageninhalt (ALMKVIST und WELANDER, JEANSELME und BONGRAND u. a.), in der Galle (OBREGIA und CARNIOL, POMARET) und im Speichel? (OBREGIA und CARNIOL).

Von diesen ist es jedoch nur der Schweiss und die Milch, die man als besondere Wege für die Ausscheidung des Arsens betrachten kann, da die anderen Flüssigkeiten dem Verdauungskanal angehören und eventuelle Arsenmengen, die nicht resorbiert werden, zum Schluss vom Kot ausgeschieden werden. Indessen dürfte weder der Schweiss noch die Milch eine grössere Rolle bei der Ausscheidung von Arsenpräparaten spielen, da man im allgemeinen bei positiven Befund nur sehr geringe Mengen Arsen hat nachweisen können; andererseits hat man, wie sich aus obigem ergibt, öfters kein Arsen feststellen könne.

### KAP. III.

#### Geschichtliches zur Frage des Auftretens von Arsen im Blute nach der Zufuhr von verschiedenen Arsenpräparaten.

Untersuchungen über das Auftreten von Arsen im Blute nach der Zufuhr von *anorganischen Arsenverbindungen* sind nur sehr wenige ausgeführt worden. So erwähnen ALMKVIST und WELANDER, dass sie bei Patienten, welche an Psoriasis litten und denen intravenös arsenige Säure in einer Dosis, die am ersten Tage 1 mg betrug und täglich mit 1 mg gesteigert wurde, bis sie 20 mg ausmachte, zugeführt wurde, in 10 ecm Blut, welches nach 30 und 36 Injektionen entnommen wurde, eine Arsenmenge von 0.170 und 0.376 mg feststellen konnten. BAYET und SLOSSE haben Personen untersucht, die auf Grund ihres Berufes der Einatmung von Kohlenstaub und Kohlenwasserstoffen ausgesetzt waren und unter dem Verdachte von Arsenvergiftung standen. Hierbei konnten sie im allgemeinen Arsen im Blute nachweisen. Eine Menge wird nicht angegeben.

ULLMANN hat einem Kaninchen Tinct. Fowleri in einer Dosis, die 26.5 mg Arsen entsprach, injiziert. Nach einer Viertelstunde war das Tier tot und das Blut enthielt da in 10 cem 3.57 mg Arsen. Nach seinen Angaben hat MORISHIMA einige Minuten nach der Injektion von arsenigsurem Salz nur Spuren von Arsen im Blute gefunden.

CROXER und SELIGMANN (1) haben das Blut eines Hundes untersucht, der 0.2 gr Atoxyl subkutan erhalten hatte. Drei Tage nach der Injektion wurde der Hund getötet und konnte hierbei kein Arsen im Blute nachgewiesen werden. Dagegen konnte ULLMANN an einem Hasen, welcher 0.2 gr. Atoxyl intravenös erhalten hat, acht Tage nach dieser Injektion Arsen in 30 gr Blut nachweisen. Zu ähnlichen Resultaten ist MOLDAWAN gekommen. Auch IGRSHEIMER und ROTHMANN haben Kaninchen intravenös Atoxyl injiziert. Hierbei konnten sie an einem Tier, welches 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub> kg wog und das 5 Stunden vorher 0.5 gr Atoxyl erhalten hatte, im Serum von 58 cem Blut 39.96 mg Atoxyl feststellen, während sie an einem anderen Tier, welches 3 kg wog und 1 gr Atoxyl erhalten hatte, 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Stunden nach der Injektion im Serum von 70 cem Blut nur 2.11 mg Atoxyl konstatieren konnten.

WELANDER hat an einem Patienten, dem 0.6 gr Atoxyl injiziert wurden, 4 Stunden nach dieser Injektion in 31 gr Blut 0.2036 mg Arsen und 24 Stunden nach der gleichen Injektion in 27.5 gr Blut 0.1417 mg Arsen finden können. WELANDER gibt jedoch an, dass diese Werte vielleicht zu hoch sind.

SHILLING und NAUMANN haben das Blut von Kaninchen untersucht, welchen eine Dosis von 0.2 gr. *Arsenophenylglycin*, 51 mg Arsen entsprechend, per kg Körpergewicht injiziert wurde. Jene Kaninchen, welche 24 Stunden nach der Injektion getötet wurden, hatten im Serum eine Arsenmenge, die per 100 gr Substanz zwischen 10 und 12.9 mg schwankte. Die an den Blutkuchen gebundene Arsenmenge betrug nur ungefähr <sup>1</sup>/<sub>4</sub> der im Serum enthaltenen.

MOLDAWAN hat eine Minute nach einer Injektion von *Paraminophenylarsinoxid* kein Arsen im Blut gefunden.

FISCHER und HOPPE konnten nach einer Injektion von 0.15—0.30 gr *Salvarsan* (subkutan?) am Menschen das Vorkommen von Arsen im Blute am zweiten Tage, dagegen nicht mehr am 14-ten Tage nach der Injektion nachweisen. PLAUT, der sich des Verfahren von Gosio zum Nachweis von Arsen bediente, konnte am zweiten Tage nach einer intramuskulären Injektion von 0.3—0.1 gr. *Salvarsan* kein Arsen im Blute finden. Dagegen soll HEUSER noch <sup>1</sup>/<sub>2</sub>—<sup>3</sup>/<sub>4</sub> Jahre nach einer intramuskulären und weiters 1—3 Monate nach einer intravenösen Injektion Arsen im Blute haben nachweisen können.

LÖHLEIN hat das Blut von Kaninchen, welche subkutan oder intravenös *Salvarsan* erhalten hatten, auf seinen Arsengehalt untersucht. Das Präparat wurde in therapeutischen Dosen zugeführt. Nach der ersteren Injektionsweise konnte er bis zu 17 Tagen nach der Injektion Arsen im Blute nachweisen, während er nach einer intravenösen Injektion allerdings nach 24 Stunden, aber nicht mehr



nach 48 Stunden eine positive Reaktion erhalten hat. Bei einer Untersuchung, die 23 Tage nach einer subkutanen Injektion ausgeführt wurde, konnte kein Arsen festgestellt werden. LÖHLEIN bediente sich zum Nachweis des Arsens der Methode von Gosio. Er gibt an, dass die Empfindlichkeit der Methode bei einer 0.01 mg Salvarsan entsprechenden Arsenmenge liegt, dass das Verfahren jedoch bei einer 0.001 mg Salvarsan entsprechenden Arsenmenge unzuverlässlich sei. LÖHLEIN hat zu seinen Untersuchungen  $\frac{1}{2}$  ccm Blut verwendet.

Bei Versuchen mit Kaninchen konnte ULLMANN bis zu 11 und 22 Tagen nach intraperitonealen Injektionen Arsen im Blut nachweisen. Ein Kaninchen, welches 0.125 gr Salvarsan intravenös erhalten hatte und unmittelbar darauf verendete, zeigte einen Arsengehalt von 12.8 mg in 25 gr Blut.

STÜMPKE und SIEGFRIED fanden im Blute von Kaninchen, welche 0.1 gr Salvarsan erhalten hatten, nur am ersten Tage nach der Injektion Arsen, und MAC INTOSH und FILDES haben das Blut von Kaninchen, zwei Tage nach einer intravenösen Injektion von 0.05—0.15 gr Neosalvarsan, arsenfrei gefunden.

Auch BORNSTEIN verwendete Kaninchen bei Versuchen mit Salvarsan. Nach einer 0.025 gr betragenden intravenösen Injektion dieses Stoffes fand er an 4 verschiedenen Tieren  $1\frac{1}{2}$  Stunden nach der Injektion 1.1 mg, nach 40 Stunden 0.8 mg, nach 3 Tagen kein Arsen und nach 8 Tagen 0.5 mg Arsen: alles berechnet auf die gesamte Blutmasse. Bei Versuchen mit Ziegen konnte YOUNG noch 19 und 21 Tage nach einer intravenösen Injektion von 0.90 gr Salvarsan Arsen im Blute nachweisen. Während das Fibrin 7 Tage nach der Injektion arsenfrei war, enthielten die Blutkörperchen dagegen Arsen. Mit Hinsicht auf die Bindung konnte YOUNG weiters zeigen, dass sich das Arsen 7—24 Stunden nach der Injektion in solcher Form an das Serum gebunden vorfindet, dass man es daraus nicht mittels Dialyse entfernen kann (wenn das Serum in Pergamentsäckchen in fließendes Wasser gehängt wird).

BENEDICT konnte 15—45 Minuten nach intravenösen Injektionen von 0.1 gr Salvarsan an Menschen 0.01—0.1 mg Arsen per 20 ccm Blut nachweisen. Nach Benedict sollte nach der Injektion der infragestehenden Dosis Salvarsan jeder ccm Blut ungefähr die höchste von ihm in 20 ccm Blut gefundene Arsenmenge enthalten. Das will sagen, dass der grösste Teil des Salvarsans innerhalb  $\frac{3}{4}$  Stunden nach der Injektion aus dem Blute verschwunden ist.

ADLER hat an 17 Patienten, die zwischen 0.25 und 0.9 gr wechselnde intravenöse Salvarsandosen erhalten haben, die Abwesenheit von Arsen im Blute frühestens 24 Stunden nach der Injektion festgestellt. Eine Stunde nach der Injektion von 0.6 gr Salvarsan betrug die durchschnittliche Menge  $\text{As}_2\text{O}_3$  in 10 ccm Blut 0.032 mg. Im allgemeinen war das Blut 36—48 Stunden nach der Injektion arsenfrei. In einem Falle konnte der Verfasser jedoch 16 Tage nachher noch Arsen im Blute nachweisen.

MYERS hat 24 Stunden nach einer intravenösen Injektion von

0.5 gr Salvarsan, 0.2 mg Arsen im Serum und 0.02 mg im Blutkuchen gefunden. In verschiedenen Fällen, die mit Salvarsan, Neosalvarsan und Arsenobensol behandelt wurden, schwankte die Arsenmenge eine Stunde nach der Injektion, im Serum zwischen 0.1—1.7 mg und im Blutkuchen von 0.05 bis 0.4 mg per 100 gr. Die Arsenmenge im Serum war regelmässig grösser als die im Blutkuchen.

ENGLESSON hat einige Untersuchungen über den Arsengehalt des Blutes nach Injektionen von Silbersalvarsan ausgeführt. Da seine Resultate gewisse Eigentümlichkeiten aufweisen, will ich seine Ziffern anführen. Die Arsenmenge im Blute soll sich wahrscheinlich auf Blut beziehen, welches vor der Injektion entnommen wurde.

Datum der Injektion	Injizierte Menge Silbersalvarsan	mg Arsen in 5 ccm Blut
14 <sup>6</sup> . . . . .	0.10 gr	0.000
18 <sup>6</sup> . . . . .	0.15	0.002
22 <sup>6</sup> . . . . .	0.15	0.012
29 <sup>6</sup> . . . . .	0.20	0.018
5 <sup>7</sup> . . . . .	0.20	0.002
10 <sup>7</sup> . . . . .	0.25	0.004
16 <sup>7</sup> . . . . .	0.25	0.002

Danach wurden keine Injektionen ausgeführt, dagegen wurden Blutproben am 11<sup>8</sup>, 18<sup>8</sup>, und 27<sup>8</sup> entnommen und diese enthielten in 5 ccm Blut resp. 0.012, 0.033 und 0.035 mg Arsen.

MEHRTENS (2) hat systematische Untersuchungen über die Arsenmenge im Blute nach arsphenamininjektionen ausgeführt. Er verwendete zu jeder Injektion 0.6 gr und untersuchte hierauf das Blut auf den Arsengehalt 5, 15 und 30 Minuten, sowie 1, 4, 12, 24 und 48 Stunden nach den Injektionen. Bei diesen Untersuchungen betrugen die entsprechenden Arsenmengen in 100 ccm Blut 0.97, 0.48, 0.18, 0.077, 0.030, 0.011, 0.009 und 0.000 mg. Jeder einzelne dieser Werte stellt das Mittel von 4 Untersuchungen dar. MEHRTENS hat weiters den Arsengehalt des Blutes nach rectaler Administration von Neoarsphenamin bestimmt. Er verwendete zu den Injektionen der hier angeführten Untersuchungen immer 4 gr dieses Präparates. Es zeigte sich hierbei, dass die Arsenmenge im Blute bedeutend grössere Werte erreichte, als dies zu entsprechenden Zeiten nach intravenöser Injektion von 0.60 gr Salvarsan der Fall war und dass das Blut ausserdem nach rectaler Zufuhr während längerer Zeit Arsen enthält, als nach intravenöser. So betrug die Arsenmenge in 100 ccm Blut 1 Stunde nach der Injektion 1.5 mg, nach 2 Stunden 3 mg, nach 6 St. 9 mg, nach 12 St. 25 mg, nach 16 St. 6.5 mg nach 24 St. 8 mg und nach 36 St. 2.5 mg. Die Zahlen sind Mittelwerte von 2—9 in den verschiedenen Fällen ausgeführten Bestimmungen.

WILCOX und WEBSTER haben in zwei Fällen eine Stunde nach der



intravenösen Injektion von 0.6 gr Salvarsan in 100 ccm Blut 0.5 und 0.33 mg Arsen gefunden.

BOECKER bediente sich teils der Reaktion von ABELIN und teils der von EHRLICH-BERTHEIM<sup>1</sup> um das Verhalten der Salvarsanpräparate im Blute zu untersuchen. Er konnte mit diesen qualitativen Reaktionen zeigen, dass die Salvarsanmenge im Blute von Kaninchen und Meerschweinchen zwei Stunden nach der Injektion ungefähr  $\frac{1}{3}$  der injizierten ausmachte. In einzelnen Fällen konnte er noch nach 24 Stunden eine positive Reaktion erhalten. (Untersuchte er dagegen Menschenblut, so erhielt er insofern ein ungünstigeres Resultat, als nach zwei Stunden nur  $\frac{1}{6}$  der Salvarsanmenge im Blute festgestellt werden konnte). Bei einem Versuch, den der Verfasser mit einem Pferde anstellte, welches dreimal mit je 2 Stunden Zwischenzeit 2 gr Altsalvarsan erhielt, konnte 2 Stunden nach jeder Injektion eine Salvarsankonzentration von resp. 1:104000, 1:55000 und 1:44000 festgestellt werden.

ABELIN (4) arbeitete eine modifikation seiner Farbenreaktion auf Salvarsanpräparate aus und konnte mit dieser schon eine Minute nach der Injektion von 0.4—0.6 gr Salvarsan positive Reaktion im Blute erhalten. Diese hielt sich dann während ungefähr einer Stunde positiv um nach 1 $\frac{1}{2}$  Stunden unsicher zu werden. Nach 2 $\frac{1}{4}$  Stunden war die Reaktion bei den von ihm untersuchten Patienten konstant negativ.

RIEBES, der mit derselben Methode arbeitete, erhielt 3 Stunden nach der Injektion stets negative Reaktion; in den Fällen jedoch, wo mehrere Injektionen ausgeführt wurden, erhielt er noch 4 Stunden nach der Injektion positive Reaktion. RIEBES glaubte weiters konstatieren zu können, dass die Salvarsankonzentration im Blute eine Stunde nach der Injektion geringer gewesen sei, als dies mit der Konzentration drei Stunden nach der Injektion im Harn der Fall war. Hieraus zieht er den Schlusssatz, dass die Ausscheidung des Stoffes durch die Nieren kein einfacher Filtrationsprozess sei, sondern dass sich hierbei sekretorische Funktionen geltend machen. STERN erhielt mit Abelin's Methode nach einer einzigen intravenösen Injektion von 0.3 gr Altsalvarsan bis zu vier Stunden nachher positive Reaktion.

Auch TREUPEL hat sich der Reaktion von ABELIN bedient. Zu den Injektionen verwendete er teils Serumlösungen nach SPIETHOFF und teils konzentrierte wässrige Salvarsanlösungen. Treupel erhielt mit allen Proben, die er mit 5 Minuten Zwischenraum während der ersten zwei Stunden nach intravenöser Injektion entnommen hatte, positive Reaktion. Indessen war die Reaktion auch später positiv, wenn auch nicht durchwegs. TREUPEL konnte feststellen, dass die Salvarsanreaktion im Blute umso längere Zeit positiv war, je grösser die injizierte Salvarsandosis gewesen ist. So konnte er eine positive Reaktion im Blute bei der Injektion von 0.1, 0.2 0.3 und 0.4 gr

<sup>1</sup> Zu jedem ccm Serum werden 3 Tropfen einer salzsauren Lösung von Paradimethylamidobenzaldehyd in Alkohol zugesetzt. Bei einer Anwesenheit von Salvarsanpräparaten tritt eine gelbe bis orangerote Farbe auf.

Salvasan in Serumlösung im Mittel nach 8,  $9^{1/2}$ ,  $10^{1/2}$  und 12 Stunden resp. und bei Injektionen einer wässrigen Lösung von Salvasan nach  $9^{1/2}$ ,  $11^{1/2}$ ,  $12^{1/2}$  und  $13^{1/2}$  Stunden resp. erhalten. Wie aus den Zahlen hervorgeht, erhielt TREUPEL nach der Injektion von wässrigen Salvarsanlösungen während längerer Zeit positive Reaktion im Blute als dies nach der Injektion von Salvarsanlösungen in Serum der Fall gewesen ist. Er schreibt dies dem Umstande zu, dass das Salvasan, wenn es in Serum gelöst zugeführt wird, von den Organen des Körpers rascher und leichter assimiliert wird als dies nach der Injektion von wässriger Lösung der Fall sei. Dies stimmt gut mit den Untersuchungen von KÖTTER überein, welcher nach der Injektion von Serumlösungen bedeutend längere Zeit Arsen im Harn nachweisen konnte, als nach der Injektion von wässrigen Salvarsanlösungen. Dies soll also darauf beruhen, dass die Organe das Salvasan besser und intensiver Binden, wenn dieses in Serum gelöst injiziert wird, als dies bei der Injektion von wässrigen Salvarsanlösungen der Fall sei.

Vor kurzem (1922) haben SCHREUSS und HOLLÄNDER eine Arbeit über die Reaktion von ABELIN mit Blut nach intravenöser Injektion von Neosalvarsannatrium und Neosilbersalvarsannatrium veröffentlicht. Sie finden, dass die Salvarsankonzentrationen im Blute nach Injektionen von zwischen 0.2 und 0.6 gr schwankenden Dosen der genannten Präparate zu gleichen Zeiten nach denselben ungefähr die gleichen waren. Nach drei Stunden konnten sie keine positive Reaktion mehr erhalten. 15 Minuten nach den Injektionen betrug die im Blute zirkulierende Präparatmenge nur mer ca 30 % der injizierten und  $1^{1/2}$  Stunde nachher 20 %. Darauf fiel die Konzentration abermals, bis sie nach 3 Stunden mit der Methode nicht mehr nachweisbar war. Die Verfasser geben an, dass die Empfindlichkeit der Methode bei 1:100000 liegt. Ein längeres Andauern der Reaktion nach wiederholten Dosen konnten sie nicht finden und auch wenn die Dosen grösser waren, konnten sie eine positive Reaktion nicht während längerer Zeit feststellen. Die Verfasser haben nie Unregelmässigkeiten im Konzentrationsverlauf erhalten; die Fälle waren ziemlich gleichartig und hat eine Abweichung nach oben unter keinen Umständen stattgefunden.

STÜHMER (2) hat das Blut von salvarsanbehandelten Kaninchen hinsichtlich seiner Wirkungen auf Trypanosomen und mit Trypanosomen infizierten Tieren untersucht. Unter verschiedenen Bedingungen konnte er zeigen, dass die Trypanosomen in ihrer Entwicklung von Serum bis zu 7 Tagen nach der Injektion stark gehemmt werden und er glaubte feststellen zu können, dass die Wirkung auf die Trypanosomen ungefähr parallel mit der Ehrlich-Bertheimschen Reaktion verlaufe. Verwendete der Verfasser jedoch Neosalvasan, so konnte er eine Wirkung auf Trypanosomen nicht länger als 2 Tage nach der Injektion konstatieren. Zum gleichen Resultat gelang YOUNG bei der Verwendung von Neosalvasan und der Reaktion von Ehrlich-Bertheim.

GONDER hat gezeigt, dass man das ausgeprägte Vermögen des Sal-

varsans, gewisse Spironemen zu töten, auch beim Serum von Tieren, die kurze Zeit vorher eine Salvarsaninjektion erhalten haben, wiederfindet. ZWIFT und ELLIS haben ähnliche Versuche ausgeführt. ROOS zeigte auf die gleiche Weise, dass das Serum noch 12 Stunden nach der Injektion eine bedeutende Wirkung auf Milzbrandbakterien ausübt. MEYERHOFER konnte dies bis zu 48 Stunden konstatieren.

Wie man aus obenstehendem (vergl. s. 56) ersehen kann, gibt es nur wenige Angaben über das Auftreten des Arsens im Blute nach der Zufuhr von anorganischem Arsen. Ausserdem kann man sich aus diesen Untersuchungen kein Urteil über die Zeit bilden, während welcher das Arsen nach der Zufuhr im Blute verbleibt, ob diese Arsenszufuhr nun längere oder kürzere Zeit gedauert hat und weiters findet man, dass keine Untersuchungen über das Vorkommen des Arsens im Blute nach der Zufuhr per os ausgeführt wurden. Die Untersuchungen von Kaninchenblut durch ULLMANN, bei der das Tier eine tödliche Dosis von arseniger Säure erhalten hat, entsprechen nicht normalen Verhältnissen. Im Gegensatz zu seinem hohen Arsenwerte im Blute nach dieser Injektion steht die Angabe von MORISHIMA, dass sich schon einige Minuten nach der Injektion nur mehr Spuren von Arsen im Blute vorfanden. Die Untersuchungen von ALMKVIST und WELANDER, bei denen Menschen die grosse Dosis von 20 mg arseniger Säure während 10 resp. 16 Tagen täglich intravenös erhielten (allerdings vorher während 19 Tagen Arsen in geringeren Dosen, siehe oben), sind von Interesse. Wie schon erwähnt wurde, betrug die Menge arseniger Säure bei einer ihrer Untersuchungen in 10 gr Blut nicht weniger als 0.376 mg, was auf die ganze Blutmasse approximativ berechnet, ungefähr 188 mg  $As_2O_3$  ausmacht oder mit anderen Worten die gleiche Arsenmenge, die bei einer täglichen Zufuhr von 20 mg arseniger Säure im Verlaufe von 9—10 Tagen injiziert wurden. Nach diesen Verfassern soll daher die Hauptmenge des Arsens, welche nicht durch den Harn oder anderen Absonderungswegen ausgeschieden werden, im Blute zirkulieren, also nicht von den Organen assimiliert werden.

Zahlreicher ist die Anzahl von Untersuchungen über das Vorkommen von Arsen oder Arsenpräparaten im Blute nach der Zufuhr verschiedener *organischer Arsenverbindungen*. Dass Arsen nur während einigen Tagen nach der Injektion von Atoxyl im Blute von Tieren angetroffen wird, ist, wie schon erwähnt, von CRONER und SELIGMANN und ULLMANN gezeigt worden. IGERSHIM und ROTHMAN haben gefunden, dass die Atoxylmenge im Blute schon während der ersten Stunden mit so grosser Geschwindigkeit abnimmt, dass nur ein geringer Bruchteil der injizierten Menge im Blute verbleibt. Dies steht insofern mit dem, was WELANDER am Menschen gefunden hat, im Widerspruch, als dieser noch 24 Stunden nach der Injektion von Atoxyl eine erhebliche Arsenmenge im Blute vorgefunden hat, welche per 100 ccm etwas mehr als  $1\frac{1}{2}$  mg erreichte.

Um über die Untersuchungen eine Uebersicht zu geben, die zur Feststellung der Vorkommens von Arsenpräparaten im Blute nach der Zufuhr verschiedener Arten von Arsenpräparaten ausgeführt wurden,

sei nur hervorgehoben, dass Arsen an Tieren nach subkutaner Injektion im allgemeinen während bedeutend längerer Zeit im Blute nachgewiesen werden können (LÖHLEIN 17 Tage) als nach intravenöser (ca 1 Tag, ULLMANN, STÜMPKE und SIEGFRIED, BORNSTEIN). YOUNG hat allerdings an Ziegen nach intravenöser Salvarsaninjektion längere Zeit Arsen festgestellt, aber er injizierte eine ausserordentlich grosse Dosis.

Jene Verfasser, welche Arsenbestimmungen ausführten, um über das Vorkommen von Salvarsanpräparaten im Blute Kenntnis zu erhalten, sind im allgemeinen zu ziemlich gleichen Werten gelangt, indem diese eine Stunde intravenöser Injektion per 10 ccm Blut zwischen 0.032 und 0.0077 mg schwankten. (ADLER, MEYERS, MEHRTENS u. a.). Nach diesen Untersuchungen soll ungefähr eine Stunde nach der Injektion ca  $\frac{1}{10}$  der injizierten Arsenmenge im Blute zirkulieren. Die Angabe von MEHRTENS, dass er 24 Stunden nach der intrarectalen Zufuhr von 4 gr noch 0.8 mg per 10 ccm Blut fand, dürfte wohl am ehesten dafür sprechen, dass die Resorption des Stoffes bei dieser Gelegenheit noch nicht vollständig abgelaufen ist.

Hinsichtlich der Zeit, die vom Augenblicke der Einführung des Salvarsanpräparates in den Organismus bis zu dem Moment, wo man Arsen nach diesen Injektionen an Menschen nicht länger nachweisen kann, verfliessen, konnte MEHRTENS allerdings 24 Stunden nach der Injektion von 0.6 gr Salvarsan 0.0009 mg Arsen in 10 ccm Blut feststellen; 48 Stunden nach der Injektion liess sich jedoch kein Arsen mehr konstatieren. Die längste Zeit, während der man im Blute von Menschen nach der Injektion von Salvarsanpräparaten Arsen feststellen konnte, war ein Tag.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ENGLESSON findet allerdings bis zu 6 Tagen nach der Injektion von Silbersalvarsan eine Menge von 0.002 mg Arsen in 5 ccm Blut. ENGLESSON hat indessen seine Werte mittels Kaliumbromattitration erhalten, ein Verfahren, welches von RAMBERG und SJÖSTRÖM angegeben wurde und über welches im Kapitel »Methodik« berichtet werden soll. Bei den Untersuchungen, die später besprochen werden sollen, habe ich regelmässig vor jeder elektrolytischen Behandlung der Probe eine Bestimmung durch Kaliumbromattitration ausgeführt; auf diese Weise habe ich nicht unbedeutende Erfahrungen über die Mängel dieser Methode gewonnen. RAMBERG und SJÖSTRÖM geben, wie auf Seite erwähnt wird, an, dass man mit dieser Methode den Arsengehalt einer Probe mit einer Genauigkeit von  $\pm 0.002$  mg bestimmen kann. Diese Angabe ist gewiss richtig, wenn die Arsenmenge in der Probe mindestens 0.009—0.010 mg oder mehr beträgt. (Mitunter konnten jedoch auch nicht 0.012 mg mit der oben angeführten Genauigkeit bestimmt werden.) Findet sich dagegen Arsen in kleinerer als dieser Menge vor, so kann man nach meiner Erfahrung, was aus der Tabelle auf Seite 77 hervorgeht, die Arsenquantität nicht mehr mit der angegebenen Genauigkeit bestimmen. Ich bin deshalb der Ansicht, dass die meisten Zahlen von ENGLESSON nur einen sehr problematischen Wert für die Beurteilung des Vorkommens von Arsenpräparaten im Blute zu den Zeiten, da er seine Untersuchungen ausführte, haben, da die Hälfte der Werte bei 0.004 mg und darunter und 2 Werte bei 0.012 mg d. h. ganz an der Grenze einer sicheren Bestimmung liegen (Sich. s. 59). Was spätere, von ENGLESSON ungefähr ein Monat nach der letzten Zufuhr von Silbersalvarsan ausgeführte Bestimmungen betrifft, will ich nur die erstaunenerregende Tatsache hervorheben, dass die Arsenkonzentration im Blute nach diesen Untersuchungen zunehmen soll, je längere Zeit zwischen der Injektion und der ausgeführten Probe, verflossen ist. Man könnte sich hierbei allerdings vorstellen, dass das Silbersal-



ABELIN, BOECKER, TREUPEL, RIEBES, SCHREUSS und HOLLÄNDER u. a. haben Farbenreaktionen zum Nachweis der Anwesenheit des injizierten Präparates verwendet. Die letztgenannten Forscher geben an, dass die Reaktion von ABELIN für Salvarsanpräparate spezifisch sei, oder dass sie auf alle Fälle keine positive Reaktion erhalten, wenn nicht vorher eine Salvarsanpräparatinjektion stattgefunden hat. Im allgemeinen ist die Reaktion, deren Empfindlichkeit von SCHREUSS und HOLLÄNDER zu 1:100.000 angegeben wird, innerhalb ungefähr 3 Stunden nach der Injektion negativ geworden. (SCHREUSS und HOLLÄNDER, ABELIN, RIEBES). TREUPEL hat jedoch während etwas längerer Zeit positive Reaktion erhalten, nämlich im Mittel bis zu höchstens 13<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Stunden nach einer Injektion von 0.4 gr Salvarsan und BOECKER konnte bei einzelnen Gelegenheiten an Tieren noch 24 Stunden nach der Injektion eine positive Reaktion erhalten.

Diese mit Farbenreaktionen ausgeführten Untersuchungen über das Vorkommen von Präparaten im Blute sind insofern interessant, als sie zeigen, dass das Salvarsan zumindestens während der ersten Stunden nach der Injektion keine grössere Veränderung erleidet, da es diese Reaktion geben kann, die voraussetzt, dass die Verbindung sich nicht allzu stark verändert hat, sondern wenigstens in gewissem Masse den Charakter des Salvarsanmoleküls beibehalten hat.

Mit Hinblick auf jene Untersuchungen, die über die Einwirkung von Blutserum nach Salvarsaninjektionen auf gewisse Bakterien ausgeführt worden sind, kann man nicht ohne weiters behaupten, dass im Serum, solange dieses das Vermögen besitzt, auf die Bakterien, um die es sich in diesen Versuchen gehandelt hat, eine gewisse Wirkung auszuüben, notwendigerweise Salvarsanpräparate oder deren Abbauprodukte anwesend sein müssen. Man kann sich ja vorstellen, dass das Serum derartige Veränderungen erleidet, dass wenn auch das fragliche Präparat aus dem Blute verschwunden ist, dieses doch auch nachher das Vermögen besitzt, gewisse Bakterien zu töten. Sollte indessen bei diesen Versuchen die tötende Wirkung des Serums auf der Gegenwart von Salvarsanpräparaten oder deren Derivaten beruhen, so sollte man z. B. auf Grund der von STÜMER (2) an Tieren ausgeführten Versuche annehmen, dass das Präparat nach einer Injektion von Salvarsan bis zu 7 Tagen, bei der Verwendung von Neosalvarsan jedoch geringere Zeit im Blute zirkuliert.

---

varsan in einem oder einigen Organen abgelagert wurde und dass diese Organe gerade bei der Gelegenheit, da die Untersuchung ausgeführt wurde, einen Teil des Präparates freigemacht hätten. Nach den Untersuchungen von SCHREUSS und HOLLÄNDER, welche ergeben haben, dass die Salvarsanpräparate, und hierbei auch Silbersalvarsan mitinbegriffen, im Blute kontinuierlich und ohne bemerkenswerte Schwankungen der Konzentration, auftreten, erscheint eine solche Annahme wohl unberechtigt.

## KAP. IV.

## Zur Frage über den Einfluss, welchen die Gewebe und Flüssigkeiten des Körpers auf gewisse Arsenpräparate ausüben.

Ohne auf Einzelheiten bei den Versuchen einzugehen, die angestellt wurden, um zu ermitteln, ob gewisse Arsenpräparate von den Geweben und Flüssigkeiten des Körpers irgendwie beeinflusst werden, will ich nur mit einigen Worten die Resultate erwähnen, zu denen einige Forscher gekommen sind.

In einer Reihe von Arbeiten haben BINZ und SCHULZ (1 und 2), SCHULZ (1, 2, 3) und BINZ (1, 2) zu zeigen versucht, dass arsenige Säure und Arsensäure unter der Einwirkung verschiedener Organe des Körpers, so der Leber, Pankreas und Magenschleimhaut u. a., eine Oxydation resp. Reduktion erleiden. Vor kurzem (1923) hat SCHMIDT diese Verhältnisse als bewiesen erwähnt. BINZ und LAAR haben gefunden, dass sich das Arsen beim Menschen nach der Zufuhr von arseniger Säure im Harn als Arsensäure vorfindet. Zur gleichen Auffassung ist nach BINZ (2) VITALI gelangt. DÖGIEL hat andererseits bestritten, dass die arsenige Säure im Organismus einen Oxydationsprozess eingeht und HUSEMANN ist zu der Auffassung gekommen, dass sich arsenige Säure nach der Einnahme per os im Harn in der Form von arseniger Säure wiederfindet und dass Arsensäure nicht nachgewiesen werden kann.

Einige Untersuchungen über das Verhalten organischer Arsenverbindungen im Organismus wurden von HEFFTER (2) mit *kakodylsaurem Natrium*, von IGRSHEIM und ROTHMANN, sowie von LOCKEMANN und PAUCKE mit Atoxyl und von ULLMAN mit *Salvarsan* ausgeführt. HEFFTER sagt über seine Untersuchungen: »Die Kakodylsäure wird im Organismus zum Teil durch Oxydation in arsenige oder Arsensäure übergeführt, die im Harn erscheint. Der grössere Teil der Kakodylsäure wird abgeschieden. Hierzu kann bemerkt werden, dass der anorganisch gebundene Teil des Arsens im Harn bei Heffter's Versuchen nur 0.2—0.3 mg betragen hat; es ist also sehr wahrscheinlich, dass sich dieses Arsen von solchem, das nach Bang schon normal im Harn vorkommen kann, her geleitet hat. Vom chemischen Standpunkt wird auch die Meinung Heffters von CARLSSON kritisiert. LOCKEMANN, und PAUCKE sowie IGRSHEIM und ROTHMANN sind bei Versuchen mit Atoxyl zu ähnlichen Resultaten gelangt. Bei ihren Versuchen betrug, in Übereinstimmung mit denen von Heffter, die anorganische Arsenmenge im Harn auch nur Bruchteile von mg. IGRSHEIM und ROTHMANN haben weiters gezeigt, dass Atoxyl, welches unter der



Einwirkung von in Autolyse befindlichen Geweben stand, trotz der Abwesenheit von Bakterien an Quantität verlor.

Was das Salvarsan betrifft, so lässt ULLMAN die Frage offen, ob dieses Präparat im Körper verändert wird oder nicht. ABELIN, STERN, BOECKER u. a. haben gezeigt, dass sich die Salvarsanpräparate in solcher Form im Blute vorfinden, dass sie während mehrerer Stunden, ja sogar bis zu 24 Stunden nach der Einfuhr des Präparates in den Organismus, eine einigermaßen spezifische Reaktion geben. (BOECKER). Im Harn konnten bei gleichem Vorgehen Salvarsanpräparate bis zu 48 Stunden (KÖTTER, STERN), ja sogar noch 59 Stunden (ESCALEON) nach der Injektion nachgewiesen werden.

## KAP. V.

## Eigene Untersuchungen.

## Methodik.

Liegt die Aufgabe vor, Blut und Cerebrospinalflüssigkeit vom Menschen auf die darin befindlichen Arsenmengen zu untersuchen, so gibt es einige praktische Schwierigkeiten, auf welche Rücksicht genommen werden muss. Erstens ist es schwierig, von diesen Flüssigkeiten eine grössere Menge zu den Untersuchungen zu erhalten und gilt dies ganz besonders für die Cerebrospinalflüssigkeit. Aber auch wenn es sich um Blut handelt, kann man, wenn wiederholte Untersuchungen auszuführen sind, keine grössere Menge per Probe erhalten, da der Patient sehr bald reagiert. Aus diesen Gründen ist es, wenn es sich um Arsenbestimmungen in Blut und Cerebrospinalflüssigkeit handelt, notwendig, so empfindliche Methoden als nur möglich zu verwenden. Weiters gilt es bei jeder Aufbewahrung von Proben, in denen minimale Arsenmengen bestimmt werden sollen, darauf zu achten, dass keine eventuellen Verunreinigungen Anlass zu irreführenden Werten geben können, da Arsen wie bekannt ein sehr allgemein, speziell in Glas, Chemikalien und Staub vorkommender Stoff ist.

Bei den Arsenbestimmungen in dem Material, welches in dieser Arbeit in Betracht kommt, galt es einerseits mit einer möglichst empfindlichen Methode zur Bestimmung von minimalen Arsenmengen zu arbeiten; andererseits war a priori vorzusetzen, dass man beispielsweise unmittelbar nach der Zufuhr von Neosalvarsan zumindestens im Blute relativ grosse Arsenmengen erhalten können wird. Diese vermutete grosse Variationsbreite, der in den Flüssigkeiten vorhandenen Arsenmengen verlangte, dass die Methode, mit der die Bestimmung ausgeführt werden soll, so beschaffen war, dass diese mit der erforderlichen Genauigkeit teils die Bestimmung von minimalen Arsenmengen, beispielsweise  $\frac{1}{1000}$  mg oder weniger und teils die Bestimmung relativ grosser Mengen, wie z. B. 1 mg ermöglichte. Es war nämlich von vorneherein unmöglich zu ent-

scheiden, bei welcher Gelegenheit in der Probe eine grössere und bei welcher eine minimale Arsenmenge zu erwarten war. Unter der grossen Anzahl von Methoden, die zur Bestimmung von Arsen ausgearbeitet wurden, ist praktisch genommen jede einzelne von diesen entweder auf die Bestimmung von minimalen Arsenmengen oder auch auf relativ grosse solche eingestellt worden. Haben die Methoden grössere Gebiete von Arsenmengen umfasst, so mangelte es ihnen, wenigstens wenn es sich um kleine Quantitäten gehandelt hat, an Verlässlichkeit (RAMBERG und SMITH). Allerdings konnte man sich die Möglichkeit denken, sich teils einer Methode zur Bestimmung von grösseren Arsenmengen zu bedienen und teils einer anderen, mit der es möglich wäre minimale Arsenquantitäten zu bestimmen. Indessen verbot die Beschaffenheit der Flüssigkeiten ein solches Verfahren, da man die für eine Doppelprobe erforderliche Menge oft nicht erhalten konnte.

Eine Methode, die mit grosser Genauigkeit die Forderung nach der Möglichkeit, teils relativ grosse und teils minimale Arsenmengen bestimmen zu können, erfüllt, ist von RAMBERG und SJÖSTRÖM (1, 2) als Mitarbeiter einer schwedischen Kommission, welche zur Aufgabe hatte, Ursachen und Vorbeugungsmassnahmen für chronische Arsenvergiftungen zu ermitteln, ausgearbeitet worden. Es gelang, die Methode derart auszugestalten, dass man mittels derselben mit hinreichender Genauigkeit Arsenmengen bestimmen kann, welche zwischen ca 5 mg und 0.0002 mg schwanken. Diese Methode war also, wenn auch in der Handhabung umständlich, gut für die Untersuchungen, die hier in Frage kommen konnten, verwendbar und sind die Bestimmungen in dieser Arbeit ausschliesslich damit ausgeführt worden. Diese Methode ist in den »Arsenikkommissionens betänkande« Lund, 1919, Bil. VIII und IX ausführlich beschrieben. Da sie jedoch in medizinischen Kreisen nicht besonders bekannt sein dürfte und eine Arbeit über das Vorkommen von Arsen im Organismus unter Benützung dieser Methode, wie es scheint, nicht ausgeführt wurde, so dürfte es zweckmässig sein, hier unten eine kurze Beschreibung derselben zu geben.

Während man bei früheren Arsenbestimmungen »arsenfreie« Reagenzien verwendete, haben RAMBERG und SJÖSTRÖM, mit dem Gedanken an die Schwierigkeit oder vielleicht Unmöglichkeit, solche vollständig arsenfrei erhalten zu können, bei ihren Untersuchungen allerdings so arsenfreie Reagenzien wie nur mög-

lich verwendet, diese Reagenzien wurden jedoch der zur Untersuchung gelangenden Probe in bekannten Mengen zugesetzt, und konnte dann, durch eine regelmässig bei der Untersuchung jeder Probe mit den gleichen Reagenzienmengen ausgeführten »Blindanalyse«, aus der Differenz zwischen der in dieser gefundenen und der bei der Untersuchung der vorliegenden Probe erhaltenen Arsenmenge, das wirkliche in der Probe enthaltene Arsenquantum berechnet werden.

Die Methode arbeitet nach folgenden Prinzipien:

Die organische Substanz wird durch Erhitzen mit konzentrierter Schwefelsäure und rauchender Salpetersäure verbrannt.

Nach der Verbrennung werden vorhandene Stickstoff-Sauerstoffverbindungen durch Kochen mit Ammoniumoxalatlösung (konzentriert) entfernt.

Nach Zusatz von Wasser, konzentrierter Salzsäure, Hydrazinsulfat und Bromkalium wird das Arsen als Arsentrichlorid abdestilliert.

Das Destillat wird in Wasser aufgefangen und durch Titration mit Kaliumbromat bestimmt.

Sollte es sich bei dieser Titration zeigen, dass die vorhandene Arsenmenge so gering ist, dass sie nicht bestimmt werden kann, so wird das Destillat nach Zusatz von Salpetersäure eingedunstet, worauf man Schwefelsäure zusetzt und den Inhalt in den Elektrolysapparat überführt. Hier wird das Arsen zu Arsenwasserstoff reduziert, worauf dieses dann durch Erhitzen in seine Komponenten zerlegt wird. Das Arsen setzt sich hierbei in einem »Reduktionsrohr« ab, wird in Jodlösung gelöst und durch Titration des überschüssigen Jods mit arseniger Säure bestimmt. Auf diese Weise kann man Arsenmengen von ungefähr 0.0002 mg und höher mit einer Genauigkeit von  $\pm 0.0001$ —0.0002 mg bestimmen.

Wie oben erwähnt wurde, müssen die verwandten Reagenzien so arsenfrei wie nur möglich sein, damit die Fehlerquellen auf ein Minimum reduziert werden können. Die Reagenzien, deren ich mir bei den Untersuchungen bediente, waren von folgender Beschaffenheit.

1. Konzentrierte Schwefelsäure (Falu Schwefelsäure).
2. Konzentrierte rauchende Salpetersäure (zweimal umdestilliert).
3. Gesättigte Ammoniumoxalatlösung (Kahlbaum's Ammoniumoxalat zur Analyse).

4. Kaliumchlorid (umkrystallisiert).
5. Kaliumbromid (umkrystallisiert).
6. Hydrazinsulfat (Präparat von Kahlbaum).
7. Konzentrierte Chlorwasserstoffsäure (Kahlbaum's reinste chlorfreie).

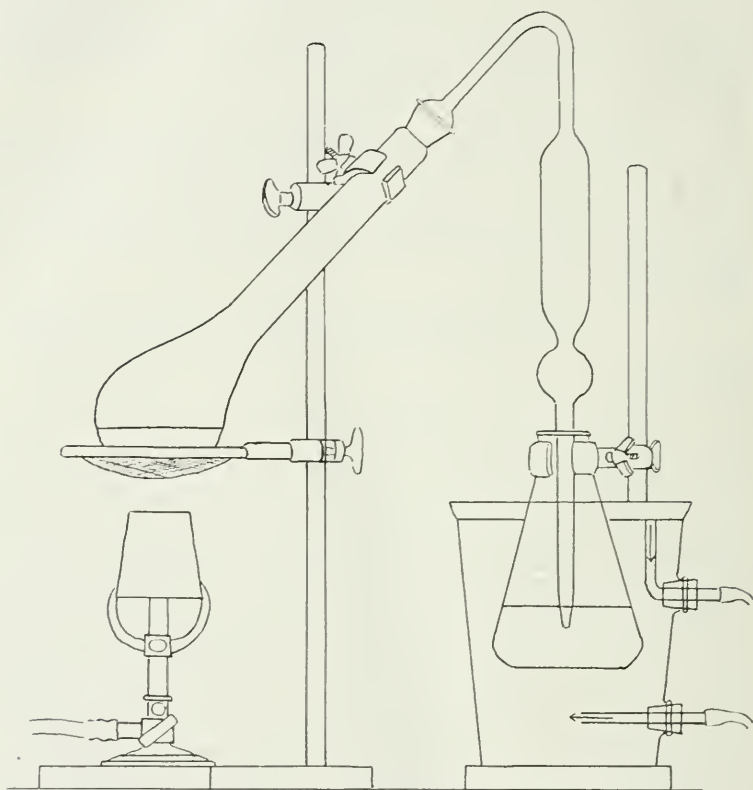


Fig. 1.

8. Kaliumbromat (umkrystallisiert und getrocknet).
9. Methylorangelösung (1:5000).
10. Natriumbikarbonat (Präparat von Kahlbaum, konzentrierte Lösung, wird stets mit Kohlensäure gesättigt gehalten).
11. Arsenige Säure (n 10), zu der Titration wird diese auf n 2000 verdünnt.
12. Jodlösung: ungefähr n 2000, wird für jede Titration frisch zubereitet und bestimmt.
13. Kaliumjodid (umkrystallisiert).

14. Stärkelösung, frisch zubereitet (1 %ig in 30 %iger Kaliumchloridlösung).

15. Quecksilber (zweimal im Vakuum umdestilliert).

Bei diesen Untersuchungen ist man in hohem Grade von der Beschaffenheit des Wassers abhängig. Durch vorsichtige Destillation hat der Reinheitsgrad desselben so weit gebracht werden können, dass man nach dem Zusatz eines Tropfens der obenerwähnten Methylorangelösung zu 100 ccm, die mit ungefähr 10 ccm konzentrierter Salzsäure verzetzt wurden, nur 0.02—0.04 ccm der bei der Titration verwendeten Kaliumbromatlösung zur Erreichung des Umschlages benötigt. (Sieh unten). In einzelnen Fällen ist es sogar vorgekommen, dass der Verbrauch bis auf 0.01 ccm vermindert werden konnte (bei absolut chlorfreier Salzsäure).

Was die zu den Untersuchungen verwendete Apparatur betrifft, so ist wichtig, dass man für die gleichen Reagenzien immer dieselben Gefässe benützt. Alle verwendeten Geräte wurden mit einem Gemisch von Kaliumbichromat und Schwefelsäure sorgfältigst gereinigt und vor der Benützung gut ausgespült.

Die bei den Untersuchungen vorkommenden verschiedenen Apparate sind folgende:

1. Kjeldahlskolben mit eingeschliffenem Kühler, 100 ccm fassend (Fig. 1. S. 70).

2. Tropfzylinder, zum Aufbewahren der Salpetersäure. (Fig. 4. S. 73).

3. Erlenmeyrkolben, 100 ccm fassend (zur Aufnahme des Destillates).

4. Büretten zur Titration mit Kaliumbromat (Ich bediente mich hierbei der BANG'schen Mikrobürette, kalibriert).

5. Tropfflasche zur Aufbewahrung der Methylorangelösung (diese muss so konstruiert sein, dass eine Krystallbildung ausgeschlossen ist; sieh Abbildung Fig. 3).

6. Messzylinder für die verschiedenen Flüssigkeiten.

7. Gefäss für das Kühlwasser bei der Destillation.

8. Eindampfschalen aus Porzellan, 60—70 ccm fassend.

9. Elektrolysapparate, laut beigegebener Abbildung. Fig. 5. S. 74).

10. Büretten für die Jod- und arsenige Säurelösung.

Aus praktischen Gründen hat es sich als zweckmässig erwiesen, ausgewogene 5—6 ccm fassende Mikrobüretten zu verwenden, bei denen jeder Teilstrich 0.02 ccm entsprach.



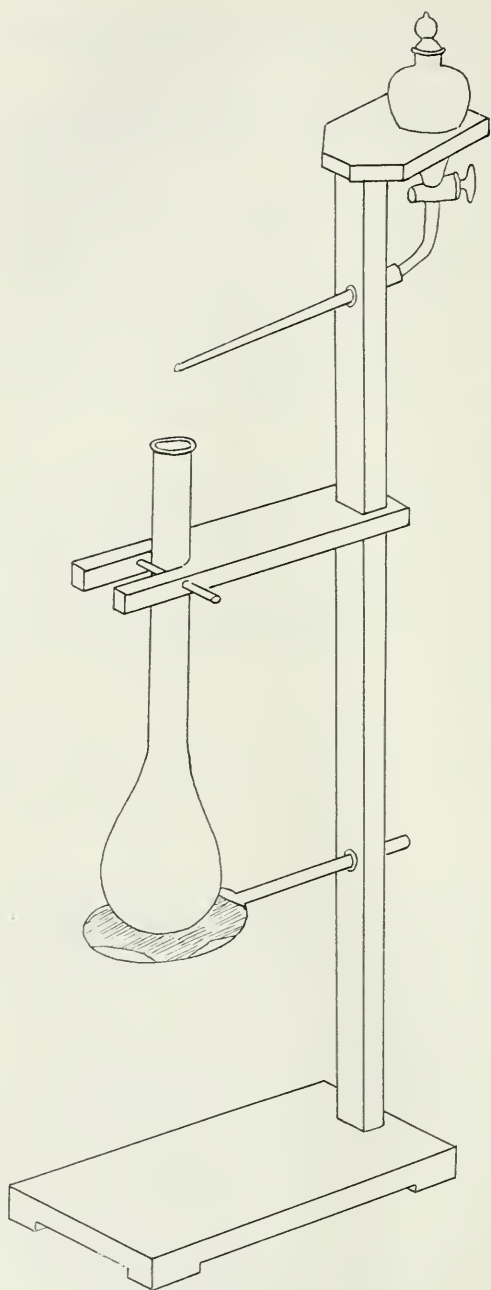


Fig. 2.

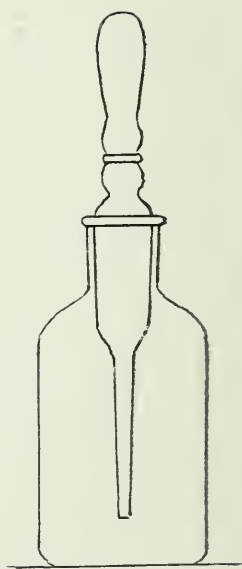


Fig. 3.

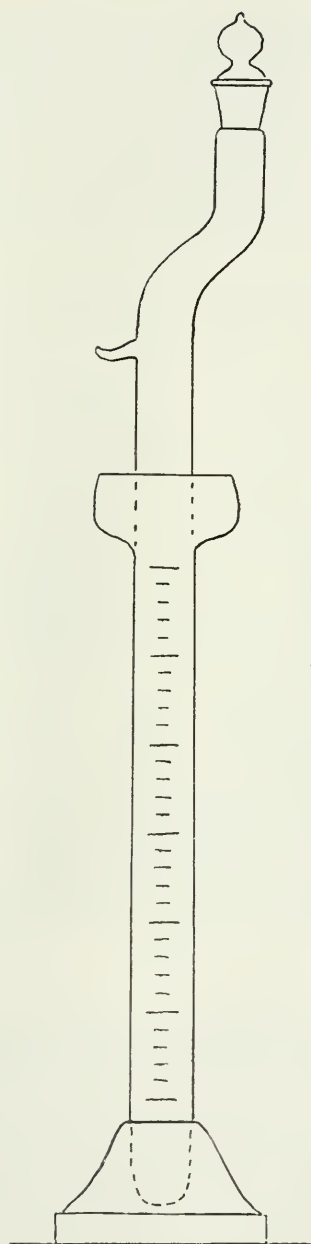


Fig. 4.

Um bei den Arsenbestimmungen die grössest mögliche Genauigkeit zu erreichen, war es, wie schon hervorgehoben wurde, von grösster Bedeutung, dass man Reagenzien verwendete, welche so wenig als möglich durch Arsen verunreinigt waren. Wie schon oben erwähnt, ist es nahezu unmöglich, ganz arsenfreie Reagenzien zu erhalten, weshalb man sich damit begnügen muss, solche zu bekommen, die einen sehr geringen Arsen-

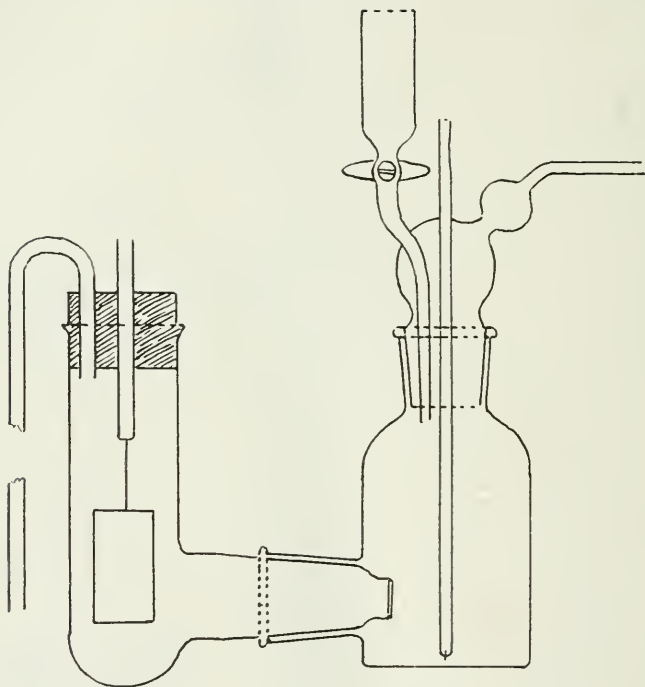


Fig. 5.

gehalt aufweisen. Bei zu Beginn der Untersuchungen ausgeführten Blindproben erreichte die Menge Arsen in den Reagenzien, die bei jeder Probe zur Verwendung gelangten, ungefähr 0.0020 mg. So hohe Arsenwerte wurden indessen nur während der ersten Zeit der Untersuchungen erhalten. Während dem grösseren Teil der Zeit haben die in den Blindproben vorhandenen Arsenquantitäten nur zwischen 0.0003 und 0.0006 mg schwankende Werte betragen. Das eine oder das andere mal ist es vorgekommen, dass das Arsen der Blindprobe 0.0008 mg erreicht hat, aber dies waren vereinzelte Fälle. Die Ausführung

der Arsenbestimmungen in Blut und Cerebrospinalflüssigkeit ist derart geschehen, dass ich im allgemeinen acht Proben gleichzeitig untersucht habe. Zur gleichen Zeit wurden zwei Blindanalysen ausgeführt. Dies will mit anderen Worten sagen, dass immer zumindestens für jede vierte Probe eine Blindanalyse ausgeführt worden ist. Die Blindanalysen haben so gut wie regelmässig auf ungefähr  $\frac{1}{10000}$  mg überreingestimmt, und hat die Differenz zwischen den beiden in einer Serie ausgeführten Blindanalysen so gut wie nie  $\frac{2}{10000}$  mg erreicht.

Bei allen Untersuchungen sind die verschiedenen Reagenzien in tunlichstem Masse in den gleichen Quantitäten zugesetzt worden. Dies hat sich indessen nicht mit Hinsicht auf die Salpetersäure, welche zu der Verbrennung der organischen Substanz verwendet wurde, machen lassen. Die verwendete Menge schwankte hier zwischen 8 und 12 ccm. Sollte die in der Salpetersäure vorkommende Arsenmenge beträchtlich sein (verglichen mit den geringen in der Probe vorhandenen Mengen), so würde diese Differenz in der Menge der zugeführten Salpetersäure eine Fehlerquelle vorstellen. Um diese eliminieren zu können, habe ich daher jedesmal, wenn der Salpetersäurevorrat erneuert wurde, eine Bestimmung mit mindestens 50 ccm derselben vorgenommen. Hierbei hat es sich gezeigt, dass die Arsenmenge in diesem Quantum Salpetersäure den Wert der Blindanalyse höchstens um 0.0002—0.0004 mg übersteigt. Da ich der Blindprobe die Mittelmenge der zu den gleichzeitig untersuchten verschiedenen Proben verwendeten Salpetersäurequantitäten zugesetzt habe, so dürften die Schwankungen kaum 2 ccm überstiegen haben, und die in diesen enthaltene Arsenmenge kann also praktisch genommen die Werte nicht beeinflusst haben.

### Die Ausführung der Untersuchung.

Das Blut oder die Cerebrospinalflüssigkeit wird in einen Kjeldahlkolben eingeführt, worauf 5 ccm konzentrierte Schwefelsäure und ein paar ccm konzentrierte Salpetersäure zugesetzt werden. Hierauf wird der Kolben in ein Stativ (Siehe Fig. 2 S. 72) gestellt und dann sehr *vorsichtig* erwärmt; dies deshalb, weil sonst die Reaktion so heftig werden kann, dass man einen Verlust des Inhaltes riskiert. Bei der Untersuchung von Blut ist es äusserst schwierig, ein Stossen der Flüssigkeit zu ver-

meiden. Gleichwohl gelingt es einigermaßen dieses Stossen zu verhindern, indem man um den unteren Teil des Kolben einen Korb aus Drahtnetz anbringt. Ohne einen solchen ist es bei der Untersuchung von Blut nahezu vollständig unmöglich, Verluste durch Verspritzen zu vermeiden. Sobald die Verbrennung in Gang gekommen ist, muss man stets genau darauf achten, dass sich immer Salpetersäure im Kolben vorfindet. Ist dies nicht der Fall, so verkohlt der Inhalt des Kolbens leicht und man hat dann Verluste von Arsen zu befürchten. Wenn die ganze organische Substanz zerstört ist, was man daran erkennt, dass die Flüssigkeit klar ist und gleichmässig kocht oder vielleicht noch besser daran, dass sich der ganze Kolben nach Zusatz eines einzigen Tropfens Salpetersäure unmittelbar mit nitrosen Gasen füllt, setzt man den Kolben in ein Kjeldahlstativ und lässt den Inhalt noch eine halbe Stunde kochen. Hierauf lässt man erkalten und setzt 7 ccm Ammoniumoxalatlösung zu. Dabei muss man genau darauf achten, dass eine Entwicklung von nitrosen Gasen stattfindet. Sollte dies nicht der Fall sein, so ist man nicht sicher, dass alle organischen Bestandteile verbrannt wurden. Werden keine nitrosen Gase frei, so muss die Verbrennung von neuem begonnen werden. Nachdem der Inhalt mit Ammoniumoxalat behandelt wurde und auf diese Weise alle Sauerstoffverbindungen des Stickstoffs entfernt worden sind, lässt man den Kolben erkalten. Dann werden 5 ccm Wasser zugesetzt, wobei man darauf achtet, dass dieses den Kolbenhals abspült. Ist der Inhalt abermals erkaltet, so fügt man 0.2 gr Hydrazinsulfat, 6 gr Kaliumchlorid und 10 ccm konzentrierte Chlorwasserstoffsäure zu. (Während der letzteren Hälfte der Untersuchungen habe ich kein Kaliumchlorid verwendet, sondern anstatt dessen 15 ccm Salzsäure zugesetzt und habe ich mit diesem Verfahren gleich gute quantitative Werte erhalten.<sup>1)</sup> Ausserdem werden einige Körnchen Kaliumbromid zugesetzt. Nachdem umgeschüttelt wurde, befestigt man den Kolben derart geneigt in einem Stativ, dass der Luftkühler ungefähr senkrecht zu stehen kommt (siehe Fig. 1 S. —). Als Vorlage wurde ein 100 ccm — Erlenmeyerkolben verwendet; derselbe wird zweckmässig mit Wasser gekühlt. Die Flamme soll zur Destillation derart bemessen sein, dass der Inhalt des Kolbens nach ungefähr 45 Sekunden zu kochen beginnt. Man destilliert 5 Minu-

<sup>1)</sup> Über Vorschlag von SJÖSTRÖM.

ten von dem Augenblicke an gerechnet, da man die Flamme untersetzt. Die Flamme soll gut vor Zug geschützt sein, da es sonst leicht eintreffen kann, dass die Flüssigkeit aus der Vorlage zurückgesaugt wird, was einen Verlust der Probe bedeuten würde. Nach Vollendung der Destillation wird die Vorlage etwas erwärmt und hierauf mit Kaliumbromatlösung (0.1485 gr Kaliumbromat auf einem Liter Wasser, wovon 1 ccm 0.2 mg Arsen entspricht) und Methylorange als Indikator titriert. Da dieses Kaliumbromat verbraucht, ist es von Wichtigkeit, dass nur ein einziger Tropfen zugesetzt wird. Bei dieser Titration achte man darauf, dass die Methylorangefarbe nicht spontan verschwindet, in welchem Falle die Salzsäure nicht chlorfrei gewesen ist. Nicht chlorfreie Salzsäure macht die Titration unmöglich. Man titriert bis zur vollständigen Entfärbung. Bei dieser Titration muss man auf die Kaliumbromatmenge, die vom Wasser verbraucht wird, Rücksicht nehmen; diese muss bei der Berechnung vom erhaltenen Werte abgezogen werden.

Im allgemeinen sind die Arsenmengen bei den von mir ausgeführten Untersuchungen von einer solchen Grössenordnung gewesen, dass man sie mit dieser Methode nicht hat bestimmen können. Nach RAMBERG und SJÖSTRÖM kann man mit dieser Methode Arsenmengen mit einer Genauigkeit von  $\pm 0.002$  mg bestimmen. Ich habe bei wiederholten Untersuchungen feststellen können, dass dies wohl zutrifft, aber nur unter der Voraussetzung, dass die in der Probe vorhandene Arsenmenge nicht allzu gering war. So kann man, wenn das Arsenquantum ungefähr 0.01 mg oder mehr erreicht, eine Genauigkeit wie sie von den Verfassern angegeben worden ist, erzielen. Sind die Arsenmengen in der Probe dagegen noch geringer, so werden die Werte, die man auf diesem Wege erhalten kann, unzuverlässig. So habe ich bei der Durchführung von Kontrollversuchen Arsenmengen in bekannter Quantität zugesetzt und folgende Resultate erhalten.

Zugeführte Arsenmenge mg.	Kaliumbromat- verbrauch in ccm.	Mit der Titration erhaltene Arsen- menge mg.	Differenz.
0.000	0.02	0.004	+ 0.004
0.004	0.00	0.000	— 0.004
0.004	0.04	0.008	+ 0.004
0.006	0.01	0.002	— 0.004
0.007	0.01	0.002	— 0.005
0.008	0.01	0.002	— 0.006
0.012	0.05	0.010	— 0.002



Bei diesen niedrigen Arsenwerten liegt also die Empfindlichkeit der Methode bedeutend höher als  $\pm 0.0002 \text{ mg.}^1$  welche Erscheinung die Analysen später oftmals bestätigt haben. Da die grosse Mehrzahl der bei den Untersuchungen ausgeführten Analysen Werte ergeben haben, die bedeutend unter  $0.008 \text{ mg}$  gelegen sind, genügte diese Methode also nicht zur Bestimmung dieser minimalen Arsenmengen. Deshalb habe ich mich fast in der Regel der elektrolytischen Bestimmung des in der Probe enthaltenen Arsens bedienen müssen. Dieses Verfahren wird auf folgende Weise durchgeführt.

Der Inhalt der Vorlage wird in eine Porzellanschale von oben angegebener Grösse übergeführt und mit 2 ccm konzentrierter Salpetersäure versetzt. Hierauf wird am Wasserbad zur Trockne verdampft. Während der verhältnissmässig langen Zeit (ungefähr 3 Stunden), die verfliesst, bis diese Eindunstung beendet ist, gibt es für Staub und andere Verunreinigungen reichlich Gelegenheit in die Schale zu gelangen, weshalb es notwendig ist, diese am besten durch eine Glasscheibe davor zu schützen. Wenn die Flüssigkeit schon fast eingedampft ist, werden 5 ccm 10 %ige Schwefelsäure zugesetzt und von neuem auf ein kleines Volumen eingedampft. Die Kante der Schale wird zwei- bis dreimal sorgfältig mit Wasser abgespült, und zwischen jeder Spülung wird eingedampft, da man sicher sein muss, dass alle Salpetersäure entfernt worden ist. Der Inhalt der Schale ist jetzt zur Überführungen in den Elektrolytapparat fertig.

Die Elektrolytapparate sind vollständig aus Glas ausgeführt und von dem Aussehen, wie das Bild 5 S. 74 zeigt. Sie bestehen aus zwei Räumen, einem grösseren, dem Kathodenraum und einem kleineren, dem Anodenraum, welche von einander durch eine halbdurchlässige Membran getrennt sind. Man gibt in den Kathodenraum soviel Quecksilber, dass dieses den Boden bedeckt, worauf man sowohl Kathoden- als auch Anodenraum mit 10 %iger Schwefelsäure füllt. Die Oberfläche der Säure soll im Anodenraum um einige cm höher als im Kathodenraum stehen, um zu verhindern, dass während der Elektrolyse Flüssigkeit aus dem Kathodenraum in den Anodenraum gelangt. Während des Ganges der Elektrolyse entsteht nämlich auf Grund des Widerstandes, den das Gas zu überwinden hat, ein Überdruck, der die Flüssigkeit in den Anodenraum hineinpresse könnte. Um dies noch sicherer

zu verhindern, wird ausserdem in den Kork, der den Anodenraum verschliesst, ein gebogenes Rohr eingesetzt, welches mit dem einen Ende ein paar cm tief in das den Elektrolysapparat umgebende Kühlwasser eintaucht. Hierdurch muss das aus dem Anodenraum ausströmende Gas einen Druck überwinden, welcher seinerseits dazu beiträgt, dem Übertritt der »Kathodenflüssigkeit« in den Anodenraum entgegenzuwirken.

An dem am Bilde ersichtlichen Kathodenhelm entspringt ein Rohr (siehe Abbildung 5), an welchem mittels eines Gummipfropfens ein anderes Rohr von ca 1 cm Durchmesser und ungefähr 12 cm Länge befestigt ist. Dieses Rohr hat den Zweck, Flüssigkeitsteilchen die von dem aus dem Kathodenraum ausströmenden Gase mitgerissen werden, aufzufangen. Dieses »Tröpfchenfängerrohr« ist ausgezogen, so dass man es mit dem sogenannten Reduktionsrohr in Verbindung setzen

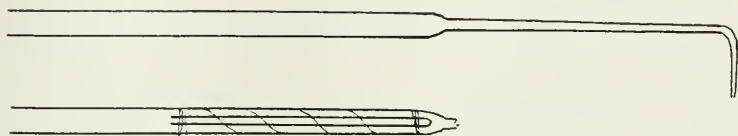


Fig. 6.

kann. Dieses wird am besten aus Jenaglas<sup>®</sup>, als einem schwerschmelzbaren Material verfertigt, damit es bei der starken Erhitzung nicht weich wird. Dieser Tendenz des Erweichens kann weiters noch dadurch entgegengewirkt werden, dass man das Rohr mit Eisendraht armiert. Der Draht soll hierbei teils in der Längsrichtung und teils um das Rohr zu liegen kommen. Das Erhitzen geschieht mit einem Teclubrenner, der eine ungefähr 8 cm breite Flamme giebt. (Fig. 7 und 8 S. 80). Das Rohr wird so wie am Bilde ersichtlich ausgezogen (Fig. 6 S. 79).

Der elektrische Strom wird sowohl dem Kathoden-, wie auch dem Anodenraum durch die in den Helm resp. Kork eingesetzten, mit Quecksilber gefüllten Röhren zugeführt. Im unteren Teilen der Röhren ist ein Platindraht eingeschmolzen, der im Anodenraum mit einem Platinblech und im Kathodenraum mit dem dort befindlichen Quecksilber in Verbindung steht. Die Stromstärke soll ca 3 Ampère und die Spannung ungefähr 125 Volt betragen.

Mindestens 10 Minuten vor dem Einführen des Schaleninhaltes in den Kathodenraum, schaltet man den Strom ein, so dass man sicher ist, dass die ganze Luft aus dem Apparat

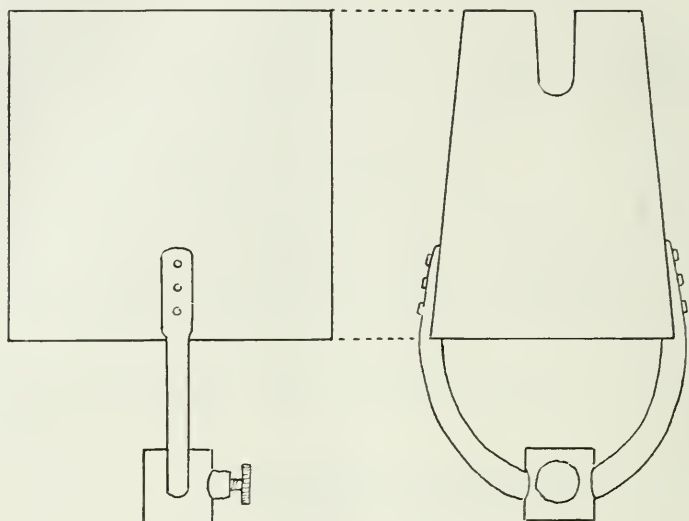


Fig. 7.

ausgetrieben wurde. Im gegenteiligen Falle riskiert man eine Knallgasexplosion. Sobald man sicher ist, dass sich keine Luft mehr im Apparate befindet, entzündet man das Gas und

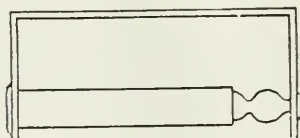


Fig. 8.

wenn das »Reduktionsrohr« glühend geworden ist, führt man die in der Schale befindliche Flüssigkeit durch einen in den Helm eingepassten Trichter in den Kathodenraum ein. Die Flüssigkeit wird langsam eingegossen. Hierauf wird der Trichter sorgfältig mit 10 %iger Schwefelsäure nachgespült.

worauf die Elektrolyse während einer halben Stunde im Gang gehalten wird. Es hat sich als zweckmässig erwiesen, das Reduktionsrohr mit einem Baumwollfaden, dessen eines Ende man um das Rohr wickelt und dessen anderes Ende in Wasser taucht, zu Kühlen.<sup>1</sup>

Nach dem Abbrechen der Elektrolyse reinigt man das Rohr sorgfältig an der Aussenseite und schneidet es dann ab. Hierbei achtet man genau darauf, dass der »Arsenspiegel« dem abgeschnittenen Teil des Rohres vollständig mitfolgt. Dieses Rohr kann dann ohne Arsenverlust mehrere Tage hindurch aufbewahrt werden, bis man Gelegenheit hat, die Titration auszuführen.

Die Titration wird auf folgende Weise ausgeführt: Das Kapillarrohr mit dem »Arsenspiegel« wird in angemessenen lange Stücke zerschnitten und diese in ein 6—7 cm langes Glasrohr mit eingeschliffenem Glasstopfen gegeben. Das Rohr soll ungefähr  $2\frac{1}{2}$ —3 ccm fassen. Dieses Rohr wird dann mit ca 2 ccm Jodlösung (ca n/2000) beschickt. Die Menge der Jodlösung muss genau abgelesen werden. Sollte das Rohr von der Jodlösung nicht ganz erfüllt werden, so setzt man zweckmässig einige Tropfen Wasser zu, sodass sich nur eine kleine Luftblase über der Flüssigkeitsoberfläche befindet. Wenn man das Rohr mit dem Pfropfen verschliesst, muss man peinlich genau darauf achten, dass auch nicht der geringste Teil der Flüssigkeit herausgepresst wird. Damit auch während der späteren Auflösung des Spiegels keine Flüssigkeit herausgepresst werden können soll, auf einer eventuell höheren Temperatur des Raumes beruhend, ist es zweckmässig, das Rohr, z. B. mit der Hand, ein wenig zu erwärmen. Das Rohr wird mit schwarzem Papier umwickelt und in einer Klemme, die an einem drehbarem Rad sitzt, befestigt. Die Rotationsgeschwindigkeit darf nicht zu gross sein, da die Luftblase im gegenteiligen Fall nicht das ganze Rohre während der Rotation passieren kann. Wenn die Spiegel vollständig aufgelöst sind, was ungefähr eine halbe Stunde oder etwas mehr dauert (entspricht der Spiegel ca 0.01 mg, so benötigt man erheblich längere Zeit zur Auflösung desselben), giesst man den Inhalt des Rohres in ein ungefähr 15 ccm fassendes Becherglas. Um

<sup>1</sup> Bei dieser Elektrolyse ist es nicht selten vorgekommen, dass das Reduktionsrohr der starken Erwärmung nicht standgehalten hat und zerbrach. Durch gute Armierung des Rohres mit dem oben erwähnten Eisendraht konnte dies jedoch im allgemeinen verhindert werden.

Verluste zu vermeiden, geschieht dies zweckmässig längs eines Glasstabes. Dann wird das Rohr mindestens dreimal nachgespült und man achtet darauf, dass sich die Kapillarrohre jedesmal wenigstens teilweise entleeren.

Bevor man die Lösung der Arsenspiegel vornimmt, soll man die verschiedenen Titerflüssigkeiten in Ordnung gestellt haben. Wie schon erwähnt wurde, stellt man sich die  $n/2000$  Arsenigesäurelösung durch Verdünnung einer  $n/10$  Lösung her. Auch die ca  $n/2000$  Jodlösung wird durch Verdünnen einer konzentrierteren (ich habe gewöhnlich eine  $n/20$  Jodlösung verwendet) hergestellt. Für jede Titration habe ich 250 ccm  $n/2000$  Jodlösung zubereitet, was zur Lösung und Titration der verschiedenen Spiegel, deren Anzahl jedesmal ca 20 betragen hat, hinreichend gewesen ist. Die Jodlösung ist genau auf die Arsenigesäurelösung eingestellt worden. Da der Titer der Jodlösung wenig haltbar ist, muss er kontrolliert werden. Es hat sich gleichwohl bei den vielen Untersuchungen gezeigt, dass die Jodlösung ihren Titer während der Stunden (ca 6), die zur Lösung und Titration der obenerwähnten Anzahl Spiegel benötigt wurden, nicht verändert hat. (Dies war jedoch nur unter der Voraussetzung der Fall, dass die Jodlösung am Abende vor der Titration zubereitet wurde). Die Jodlösung soll in 250 ccm ca 2 gr Jodkalium enthalten.

Oft hat es grosse Schwierigkeiten bereitet, eine Stärkelösung zu erhalten, die einen deutlichen Umschlag in Blau gegeben hat. Es hat gern eine violette Nuance auftreten wollen, welche die Schärfe des Umschlages stark beeinträchtigt. Die Stärkelösung, die mir zur Verfügung gestanden ist, hat in der Regel jedesmal neu zubereitet werden müssen, da der Umschlag mit einer früher hergestellten Lösung nicht scharf ausgefallen ist. (Die Stärke ist ein Präparat von Kahlbaum gewesen).

Der Titer der Jodlösung wird gegen eine bikarbonatalkalische Arsenigesäurelösung mit Stärke als Indikator gestellt. Man muss indessen zuerst jene Menge Jod bestimmen, die benötigt wird, um den Umschlag in der zur Verwendung gelangenden Flüssigkeitsmenge (ca 12 ccm) zu erhalten. Zu diesem Zweck versetzt man 12 ccm Wasser mit einigen Kristallen Jodkalium, sowie drei Tropfen kohensäuregesättigte, konzentrierte Bikarbonatlösung und ein paar Tropfen Stärkelösung, worauf mit der Jodlösung titriert wird. Auf diese Weise wurde der Umschlag mit 0.02—0.04 ccm Jodlösung



erhalten. Hierauf wird festgestellt, wieviel Jodlösung von 5 ccm Arsenigesäurelösung verbraucht werden. Beträgt die verwendete Menge z. B. 5.17 ccm, so ist der Titer der Jodlösung bei einem Reagenzienverbrauch von 0.02 ccm  $= \frac{5:5.15}{2.000} = 0.97 \times n/2,000$ ,

Da wir den Arsenpiegel in ca 2 ccm Jodlösung gelöst haben, ist es zweckmässig, dieser Lösung unmittelbar 2 ccm Arsenigesäurelösung zuzusetzen. Hierauf titriert man auf die obengeführte Weise, bis der Umschlag eintritt. Wissen wir z. B., dass 2 ccm Arsenigesäurelösung 2.10 ccm der Jodlösung verbrauchen und hat es sich bei der Titration gezeigt, dass ausserdem noch 0.10 ccm, der Menge des Arsenspiegels entsprechend, verbraucht wurden, so kann man auf folgende Weise unmittelbar ausrechnen, wie gross die Arsenmenge gewesen ist:

$$0.10 \cdot 0.97 \cdot 0.0075 = 0.0007 \text{ mg.}$$

Unter Voraussetzung, dass die Stärkelösung geeignet war, kann man ohne Schwierigkeit schon beim Zusatz von 0.01 ccm Jodlösung, was einer Arsenmenge von weniger als 0.0001 mg entspricht, einen deutlichen Umschlag erhalten.

Nach RAMBERG und SJÖSTRÖM wird der Arsenwasserstoff im Reduktionsrohr nur dann gespalten, wenn die Erhitzung genügend stark, ist. Diese haben deshalb die Verwendung von »Kontrollspiegeln« mit bekannten Arsenmengen eingeführt, um im gegebenen Falle Kenntnis vom Arsenverlust zu erhalten. Trotzdem ich fast immer eine so hohe Temperatur erreichen konnte, dass die Jena »Verbrennungsrohren« während der Analyse weich geworden sind, ist es mir gleichwohl nicht gelungen den zugeführten Arsenmengen von bekannter Grösse entsprechende Werte zu erhalten. Sollte die mangelhafte Spaltung des Arsenwasserstoffes auf zu niedriger Temperatur im Reduktionsrohr beruhen, so dürfte es indessen unmöglich sein, im Jena »Verbrennungsrohr« eine für die vollständige Spaltung hinreichend hohe Temperatur zu erzielen. Ich habe bei den Untersuchungen regelmässig Kontrollspiegel von bekannten Arsenmengen und ungefähr der gleichen Grösse, auf welche ich den Arsenspiegel der untersuchten Probe einschätzen konnte, verwendet. (Teils durch Kaliumbromattitration und teils durch allmählich erworbenes Vermögen, aus dem Aussehen des Spiegels die Arsenmenge annähernd einschätzen



zu können). Die Verluste, die ich bei Arsenwerten von 0.0020 mg und darunter erhalten habe, schwankten in der Regel zwischen 15 und 20 %, während die Verluste bei grösseren Arsenmengen prozentuell niedriger gelegen sind. Der wirkliche Wert wurde durch Summierung des erhaltenen Wertes und des Arsenverlustes, welcher mittels des »Kontrollspiegels« von ungefähr der gleichen Arsenmenge konstatiert wurde, erhalten. Bei den Untersuchungen wurde stets jede dritte Elektrolyse mit bekannter Arsenmenge ausgeführt.

Um zu konstatieren, ob man mit dieser Methode sowohl beim Zusatz von Arsen in Form von Liquor Arsenit. Kalie. als auch in Form von Neosalvarsan quantitative Werte erhalten kann, habe ich in dieser Hinsicht wiederholte Untersuchungen ausgeführt. Ich stellte mir zu diesem Zwecke eine 0.1 %ige Neosalvarsanlösung her. Laut Angabe auf der Verpackung sollte das Neosalvarsan 20.1 % Arsen enthalten; in diesem Falle sollte also jeder ccm der 0.1 %igen Lösung 0.201 mg Arsen enthalten. Bei wiederholten Untersuchungen der verschiedenen Lösungen konnte ich jedoch nie den auf der Verpackung angegebenen Wert erhalten, sondern waren die von mir gefundenen Werte stets niedriger als der angegebene. So erhielt ich mit Kaliumbromatitration folgende Werte:

Zugeführte Menge der 0.1 %igen Neosalvar- sanlösung, ccm.	Berechnete Arsenmenge in mg.	Gefundene Arsen- menge in mg.
3.992	0.802	0.770
1.996	0.401	0.383
0.998	0.2005	0.192

Diese Untersuchungen zeigen also untereinander gute Übereinstimmung und da die prozentuellen Differenzen zwischen den berechneten und den gefundenen Arsenmengen in den verschiedenen Proben so gut wie ganz gleich, nämlich 4—4.5 %, sind, braucht man wohl nicht anzunehmen, dass diese Differenz darauf beruhen sollte, dass die Methode diesem Stoff gegenüber unzuverlässig sei. Um indessen sicher zu sein, dass die Verlässlichkeit der Methode auch für die Bestimmung minimaler Arsenquantitäten Giltigkeit hat, stellte ich mir eine 0.01 %ige Lösung der gleichen Neosalvarsans her und bestimmte den Arsengehalt mit der Elektrolysmethode. Hierbei wurden folgenden Werte erhalten.

Zugeführte Menge der 0.01 %igen Neosalvar- sanlösung in ccm.	Berechnete Arsenmenge in mg.	Gefundene Arsen- menge in mg.
0.4	0.0080	0.0077
0.2	0.0040	0.0038
0.2	0.0040	0.0037

Diese mit der Elektrolysmethode bestimmten Werte stimmen ausserordentlich gut mit den mittels Kaliumbromattitration gefundenen überein.

Auf gleiche Art wurden mit Arseniger Säure Kontrollversuche angestellt und folgende Werte erhalten.

Zugeführte Arsenmenge in mg.	Gefundene Arsenmenge in mg.	
0.2	0.199	} Bestimmt mittels Kaliumbromattitration
0.1	0.101	
0.0020	0.0019	} Mittels der Elektro- lysmethode bestimmt.
0.0010	0.0011	

Um zu erforschen, ob Arsenverluste auftreten können, wenn man Neosalvarsan oder Liquor Arsen. Kalie. mit organischer Substanz in Form von Blut oder Cerebrospinalflüssigkeit versetzt, wurden mit den gleichen wie oben erwähnten Mengen, vollständig analoge Versuche angestellt. Es hat sich gezeigt, dass die Übereinstimmung mit den Werten, die ohne Zusatz von organischen Stoffen erhalten wurden, praktisch genommen vollständig war; deshalb eignete sich diese Methode also ganz besonders zur Bestimmung der bei diesen Untersuchungen infragekommenden Arsenmengen.

## KAP. VI.

### Untersuchungen über das Vorkommen von mit der Methode nachweisbaren Arsenmengen im Blute ohne absichtliche Zufuhr von Arsen.

Wie früher erwähnt wurde, ergibt sich aus der Untersuchung von BANG, dass der Arsengehalt des Harns unter gewissen Diätbedingungen (wenn Fisch in der Nahrung einbegriffen war), während des dem Genusse von Fisch unmittelbar folgenden Tages, relativ hohe, bis zu 1 mg und mehr betragende Werte erreichen kann. Diese im Zusammenhang mit der Fischdiät stehende Steigerung der Arsenmenge, die also nach

BANG, KLASON u. a. schon normal im Haru vorkommen kann, lässt einem die naheliegende Frage stellen, ob man nicht im Zusammenhang mit den Mahlzeiten, die der Anlass für eine solche bedeutende Steigerung der Arsenmengen im Harn waren, möglicherweise auch finden können sollte, dass die Arsenmenge im Blute solche Werte erreicht, dass sie mit dieser empfindlichen Methode nachweisbar wären. Ein solcher Hinweis wurde auch schon bei einem der ersten Versuche erhalten, indem im 10 ccm Blut eines frischen Menschen am zweiten und dritten Tage nach einer Injektion von 0.60 gr. Neosalvarsan, mit der verwendeten Methode kein Arsen nachgewiesen werden konnte, während sich am sechsten Tage nach der Injektion soviel Arsen im Blute vorfand, dass es bestimmt werden konnte. Es war ja möglich, dass diese Arsen von Verunreinigungen herstammte; weiters muss man auch mit der Möglichkeit rechnen, dass sich das Arsen von Neosalvarsan ableiten konnte, welches im Körper verblieb und aus irgend einem Anlass plötzlich an das Blut abgeben wurde. Aber es gab auch eine andere Möglichkeit; nämlich die, dass das Arsen im Blute von der Nahrung herstamme und zwar speziell von Fisch, der am sechsten Tage nach der Injektion einige Stunden vor der Probenahme genossen wurde. Deshalb wurden später Versuch angestellt um zu ermitteln, ob Arsen im Blute wirklich in solchen Mengen auftreten kann, dass es sich mit oben angegebener Methode bestimmen lässt. Verhält es sich nämlich so, dass im Blute im Zusammenhang mit gewissen Diätbedingung schon unter normalen Verhältnissen Arsenquantitäten auftreten können, die den zu gewissen Zeiten nach Injektion oder anderer Zufuhr von Arsenpräparaten gleichen, so wäre es vergebens aus der Arsenkurve nach der Zufuhr von diesen Präparaten etwas über das Verbleiben dieser Stoffe im Blute herauslesen zu wollen. Es war deshalb von grösster Wichtigkeit über diese Verhältnisse Aufklärung zu erhalten.

Zu den Untersuchungen die ausgeführt wurden um festzustellen, ob man Arsen normal im Blute nachweisen könne, wurde eine relativ grosse Blutmenge, nämlich 20 ccm verwendet. Bei den wiederholten Untersuchungen, die an frischen nicht liegenden Personen (zusammen 10) teils mit Blut, welches vor der Mahlzeit und teils mit solchem, das 1—5 Stunden nach der Mahlzeit entnommen wurde, ausgeführt wurden, konnte nur bei einer einzigen Gelegenheit ein Arsenwert von

0.0002 mg festgestellt werden. Bei allen anderen Untersuchungen wurden kleinere, nie 0.00015 mg übersteigende Mengen gefunden. Es muss bemerkt werden, dass diese Personen während der drei der Probenahme vorangehenden Tage, mit Ausnahme des Falles, wo die Arsenmenge 0.0002 mg betragen hatte, in welchem Falle drei Stunden vorher Fisch in der Form von Dorsch in einer ungefähren Menge von 150 gr verzehrt worden war, keinen Fisch erhalten haben. Da jene Arsenwerte, die nicht wenigstens 0.0002 mg erreichen, innerhalb der Fehlergrenze der Methode liegen, so ist es unmöglich aus diesen Untersuchungen einen Aufschluss darüber zu erhalten, ob sich Arsen in den mit dieser Methode bestimmbaren Mengen im Blute vorfindet; ausgenommen ist der erwähnte Fall, da Fisch genossen wurde. Es ist ja möglich, dass man bei der Untersuchung einer grösseren Blutmenge die Anwesenheit von Arsen hätte nachweisen können. Eine solche Untersuchung einer grösseren Blutmenge hat sich jedoch ziemlich von selbst verboten, nicht zumindestens auf Grund der Schwierigkeit solche zu erhalten, sondern auch auf Grund der Schwierigkeit eine solche Blutmenge zu untersuchen.

Um indessen zu kontrollieren, ob obiger Arsenfund nicht etwa auf einer Zufälligkeit beruht hat, wurde eine Reihe von Selbstversuchen auf folgende Weise angestellt. Während jedem von sechs Tagen wurden 20 ccm Blut zur Untersuchung entnommen. Am ersten Tage  $\frac{1}{2}$  Stunde, am zweiten Tage eine St., am dritten Tage 2 St., am vierten Tage 3 St., am fünften Tage 4 St., und am sechsten Tage 5 Stunden nach der Mahlzeit. Die Diät bestand während dieser Versuchstage aus Fleisch, Eiern, Vegetabilien, Milch und Kaffee. Dagegen wurde Fisch vermieden. Vor jeder Mahlzeit wurde eine Blutprobe von gleich grosser Menge wie nach der Mahlzeit entnommen (d. h. 20 ccm) und auch diese auf ein eventuelles Vorkommen von Arsen untersucht. Diese vor den Mahlzeiten entnommenen Proben ergaben indessen hinsichtlich Arsen negative Resultate, indem der höchste Wert in diesen sechs Proben nur 0.00012 mg erreichte, d. h. alle Werte lagen innerhalb der Fehlergrenze der Methode. Auch in den Proben, die  $\frac{1}{2}$ —5 Stunden nach der Mahlzeit entnommen wurden, konnte kein Arsen nachgewiesen werden, das will sagen, wenn sich Arsen im Blute vorgefunden hat, so erreicht dessen Menge auf alle Fälle nie 0.0002 mg pr 20 ccm.

Nach diesen sechs Tagen wurde zu Versuchen mit Fisch übergegangen. Es galt bei dieser Untersuchung zunächst darüber Kenntnis zu erhalten, ob sich Arsen im Blute überhaupt nachweisen lässt oder nicht. Irgenwelche Bestimmungen der in den Fischen vorhandenen Arsenmengen wurden bei diesen Versuchen deshalb nicht ausgeführt. Die Blutproben wurden zu gleichen Zeiten, wie beim früheren Versuch entnommen. Die Fischmenge, die täglich mittags verzehrt wurde, schwankte zwischen 150 und 200 gr und wurde entweder Dorsch oder Merlan genossen. Am vierten Versuche, (drei Stunden nach der Mahlzeit) konnte in 20 ccm Blut eine Arsenmenge von 0.0003 mg nachgewiesen werden. Am folgenden Tage, vier Stunden nach der Mahlzeit konnte ebenfalls Arsen in nachweisbarer Menge, diesesmal gleichviel wie am vorhergehenden Tage, festgestellt werden.

In untenstehender Tabelle werden teils die Resultate des Selbstversuches und teils von Versuchen mit Patienten, die an Neurasthenia litten, mitgeteilt.

Tab. 1.

Versuchsperson	Zugeführte Fisch- sorte	Blutent- nahme nach der Mahlzeit	Arsen- menge in 20 ccm Blut in mg.
Selbstversuch . . . . .	Merlan	1 ½ Stunde	0.0000
„ . . . . .	Dorsch	1 „	0.0000
„ . . . . .	„	2 „	0.0001
„ . . . . .	Merlan	3 „	0.0003
„ . . . . .	Dorsch	4 „	0.0003
„ . . . . .	„	5 „	0.0000
Pat. M. Nr 1494 20 Neurasthenia . .	Barsch	2 „	0.0001
„ . . . . .	„	4 „	0.0000
Pat. M. Nr 1188/20 Neurasthenia . .	„	2 „	0.0000
„ . . . . .	„	4 „	0.0000
Pat. W. Nr 1122 20 Neurasthenia . .	Dorsch	2 „	0.0001
„ . . . . .	„	4 „	0.0003
„ . . . . .	„	6 „	0.0001

Hinsichtlich dieser Tabelle ist zu bemerken, dass das Blut vor jeder Mahlzeit auf das Vorkommen von Arsen untersucht wurde und das hierbei nie ein höherer Wert als 0.00012 mg pr 20 ccm Blut erhalten wurde, d. h. ein Wert, der innerhalb



der Fehlergrenze der Methode liegt. Man hat also eine grosse Sicherheit dafür, dass das Arsen, welches 4—5 Stunden nach dem Genuss von Fisch im Blute nachgewiesen werden konnte in Verbindung mit der Mahlzeit steht. Da, wie früher erwähnt wurde, bei den Versuchen die im Zusammenhang mit Mahlzeiten ohne Fisch angestellt wurden, nie Arsen in mit der Methode nachweisbarer Menge hat festgestellt werden können *ist es ja offenbar, dass das Arsen*, welches bei den späteren Versuchen im Blute nachgewiesen hat werden können, *vom verzehrten Fisch her stammt*. Ganz besonders deshalb da diese «Fischmahlzeiten» mit der Ausnahme von Fleisch, welches hier nicht genommen wurde, im übrigen genau die gleiche Zusammensetzung besaßen.

Nach Genuss von Merlan und Dorsch konnte bei den Selbstversuchen 3—4 Stunden nach der Mahlzeit, Arsen in mit der Methode sicher bestimmbarer Mengen nachgewiesen werden; dies war jedoch nicht  $\frac{1}{2}$ —2 bzw. 5 Stunden nach der Mahlzeit der Fall. Bei einem der anderen Versuche konnte 4 Stunden nach dem Verzehren von Dorsch Arsen im Blute bestimmt werden, dagegen nicht bei der Probenahme 5 Stunden nach der Mahlzeit. Nach dem Genuss von Barsch konnte weder 2 noch 4 Stunden nach der Mahlzeit Arsen im Blute nachgewiesen werden, was indessen vielleicht damit zu erklären ist, dass der Barsch als Süßwasserfisch bedeutend weniger Arsen enthält (nach Bang 0.03 mg. in 100 gr.) als die Meeresfische und dass die eventuell im Blute auftretende Arsenmenge zu gering gewesen ist, als dass man sie mit der verwendeten Methode hätte nachweisen können.

Bei diesen Untersuchungen hatte man in gewissen Fällen, wo Arsen im Blute nachgewiesen wurde, keine Sicherheit dafür, dass dieses nicht von einer anderen Quelle herstamme, sich also nicht von der Nahrung herleiten müsse. Um indessen diese Fehlerquelle hinsichtlich der unbekannten zufälligen Arsenzufuhr in den Organismus auszuschalten, wurde eine Reihe von Versuchen mit Patienten angestellt, welche auf Grund ihrer Behandlung unter einer einheitlichen Diät standen. In Übereinstimmung mit den Versuchen von BANG wurden auch diese mit Patienten angestellt, welche eine Ulcuskur durchmachten, wie sie im Krankenhaus zu Lund nach der von Petré (2) ausgearbeiteten Weise durchgeführt wird, Nachdem diese Patienten also während ca 3 Wochen in successiver



Folge eine aus Milch, Sahne, Hafer-Suppe, Grütze, Zwieback, Butter, Weissbrot, Eiern, und geschabtem Fleisch bestehende Diät genossen haben, erhalten sie eine 100—150 gr betragende Portion gekochten Fisch. In untenstehender Tabelle werden die Resultate der Untersuchung angeführt. Sämtliche Patienten haben eine Ulcuskur vom erwähnten Typ durchgemacht und alle mit Ausnahme der drei ersten haben bei der Untersuchung Fisch, und zwar entweder Dorsch oder Merlan erhalten. Die Patienten wurden unter der Diagnose Ulcus ventriculi gepflegt; eine Ausnahme bildeten die Fälle 1530/20 und 1732/20, welche unter der Diagnose Neurosis ventriculi und der Fall 1575/20, der unter der Diagnose Ulcus ventriculi? plus Neurosis gepflegt wurde. Bei diesen Untersuchungen habe ich nur männliche Patienten gewählt.

Tab. 2.

Patient und Journalnummer	Arsen per 20 ccm Blut vor der Mahlzeit in mg.	Entnahme der Blutprobe nach der Mahlzeit; Stunden	Arsen per 20 ccm Blut nach der Mahlzeit in mg
1543/20 . . . . .	0.0000	2	0.0000
1639/20 . . . . .	0.0001	3	0.0000
1543/20 . . . . .	0.0000	4	0.0000
1351/20 Merlan . . .	0.0000	3	0.0001
1530/20     >     . . .	0.0000	3	0.0003
1699/20 Dorsch . . .	0.0001	4	0.0002
1732/20     >     . . .	0.0000	4	0.0004
1410/20 Merlan . . .	0.0001	5	0.0003
1447/20 Dorsch . . .	0.0000	5	0.0000
1699/20     >     . . .	0.0000	6	0.0000
1410/20 . . . . .	0.0001	6	0.0000
1732/20 . . . . .	0.0001	8	0.0001
1575/20 . . . . .	0.0000	8	0.0000

Bei den Versuchen mit Patienten, die eine Ulcuskur durchmachten, wurde eine Bestimmung der im Fisch vorkommenden Arsenmenge zweimal und zwar im Falle 1351/20 und 1732/20 ausgeführt. Im ersten Falle enthielt der Fisch 0.15 mg, im letzteren 0.34 mg Arsen per 100 gr Substanz.

Wie sich aus der Tabelle ergibt, wurde bei diesen Versuchen in der vor der Mahlzeit entnommenen Blutproben nie eine mit der Methode sicher bestimmbare Menge gefunden. Das gleiche Verhältnis wurde bei den 2—4 Stunden nach der Mahlzeit

entnommenen Proben in den Fällen festgestellt, wo kein Fisch genossen wurde. Nach dem Verzehren von Merlan findet man in einem Falle drei Stunden später in 20 ccm Blut eine Arsenmenge von 0.0003 mg, während sich in einem anderen Falle zur gleichen Zeit nach der Mahlzeit kein Arsen sich feststellen liess. In zwei untersuchten Fällen erreichte die Arsenmenge 4 Stunden nach dem Genuss von Dorsch bestimmbare Mengen, nämlich 0.0002 und 0.0004 mg per 20 ccm. In einem Fall konnte auch fünf Stunden nach der Mahlzeit (mit Merlan als Bestandteil) Arsen nachgewiesen werden, während dies in einem anderen Fall zur gleichen Zeit nicht gelungen ist. (Nach dem Genuss von Dorsch). Sämtliche Proben, die später als 5 Stunden nach der Mahlzeit genommen wurden, haben sich frei von bestimmbar Arsen gezeigt.

Diese Versuche stimmen gut mit den Selbstversuchen und den Versuchen mit Patienten, die keine Ulcuskur durchmachten überein (Siehe oben), wo die gleiche Erscheinung konstatiert werden konnte, dass nämlich das Arsen frühestens 3 Stunden nach dem Genuss von Fisch im Blute nachgewiesen werden kann. Bei mit Ulcuspatienten angestellten Versuchen konnte Arsen allerdings bis zu fünf Stunden nach der Fischmahlzeit festgestellt werden, was bei den früheren Versuchen nicht der Fall gewesen ist. Dies darf jedoch sicherlich individuellen Variationen zugeschrieben werden.

Im ganzen dürfte man aus diesen Untersuchungen den Schlusssatz ziehen können, *dass Arsen schon normal, unter gewissen Diätbedingungen in solchen Mengen im Blut vorkommen kann, dass man dasselbe mit verlässlichen Methoden schon in nicht allzugrossen Blutmengen nachweisen kann.* Aus den Versuchen ergibt sich weiters, *dass dieser Arsen zumindestens nach diesen Versuchen zu urteilen von in der Nahrung inbegriffenen Fisch her stammt.* Man muss also damit rechnen, *dass man Arsen schon unter physiologischen Verhältnissen im Blut finden kann.* Das physiologisch vorkommende Arsen erreicht nach diesen Versuchen allerdings nie hohe Werte und beträgt in der ganzen Blutmasse, approximativ berechnet, höchstens ca 0.1 mg.

Man muss freilich auch mit der Möglichkeit rechnen, dass das Arsen ebenfalls von anderen Quellen als dem Fisch her stammen kann und es ist nicht ausgeschlossen, dass das bei diesen Versuchen nach dem Genuss von Fisch nachgewiesene

Arsen einen anderen, als den erwähnten Ursprung gehabt hat. Bei den Versuchen mit Ulcuspatienten dürfte man gleichwohl eine ziemlich grosse Sicherheit dafür haben, dass andere Quellen ausgeschlossen sind. Da sich jedoch in so gut wie allen Nahrungsmitteln Arsen als Bestandteil vorfindet, muss man damit rechnen, dass das Blut von verschiedenen Quellen aus mit Arsen versehen werden kann und liegt es nahe an der Hand zu vermuten, dass man bei der Verwendung grösserer Blutmengen, als bei Versuchen mit Menschen in Frage kommen können, Arsen auch oft nach Mahlzeiten ohne Fisch hätte nachweisen können.

## KAP. VII.

### Das Vorkommen von Arsen im Blute nach der Zufuhr von Liquor Arsenit. Kalic. per os.

Bei den Versuchen, über die im nachstehenden berichtet werden soll, wurde das Arsen in Form von  $\frac{1}{2}$  %iger Liquor Arsenit. Kalic. (mit gewissen angegebenen Ausnahmen), in solchen Dosen, die innerhalb der Grenzen der jetzt gebräuchlichen liegen, zugeführt. Die Dosierung der Arsenlösung ist in der Regel mit Tropfflaschen geschehen und da die Tropfen verschiedener Tropfflaschen in der Grösse bedeutend schwanken können, so fand sich hierin die Möglichkeit einer Fehlerquelle bei der Zufuhr des Arsens. Um indessen sicher zu sein, dass diese Fehlerquelle eine nicht allzugrosse Rolle spielen sollte, wurde eine Reihe von Bestimmungen mit einer gewissen Anzahl Tropfen in jedem Fall ausgeführt. Hierbei zeigte es sich, dass die in 30 Tropfen enthaltene Arsenmenge bei den verschiedenen Untersuchungen überraschend gut übereinstimmte und zwischen 7.4 und 7.7 mg schwankende Werte erreichte. Wenn 30 dieser Tropfen 2 ccm dieser Lösung entsprechen, so soll die darein vorhandene Arsenmenge 7.57 mg Arsen oder 10 mg arseniger Säure entsprechen und da die Abweichungen von diesem Quantum bei ungefähr 10 ausgeführten Untersuchungen nur Höchstens — 2.2 % und + 1.4 % betragen haben, so kann man von diesen Variationen praktisch genommen absehen. Aus praktischen Gründen wurde im folgenden von der zugeführten Tropfenzahl nur die Hälfte angegeben, also mit anderen Worten, es wurde die Anzahl angegeben, die zuge-

führt werden sollte, wenn die Lösung anstatt  $\frac{1}{2}$  %ig, 1 %ig gewesen wäre. Um sicher zu sein, dass man dieses anorganische Arsen mit der verwendeten Methode im Blute bestimmen konnte, wurden Kontrollversuche mit genau bekannten Arsenmengen, die mit 10 cem Blut versetzt wurden, ausgeführt. Auf Seite 85 wurde erwähnt, dass die gefundenen Arsenmengen gut mit den zugeführten übereinstimmten.

Gegen die Richtigkeit der Verwendung eines solchen Verfahrens zu dem Beweise, ob sich eine Methode zur Bestimmung der im Blute zirkulierenden Arsenmenge eignet, kann angeführt werden, dass nichts der Annahme mit Sicherheit widerspricht, dass das Arsen, nachdem es in den Organismus und in die Blutbahn gelangt ist, dort andere Verbindungen eingeht, als es dies im Blute ausserhalb des Organismus tut und dass diese Verbindung von solcher Beschaffenheit wäre, dass sie sich mit der Methode nicht nachweisen liesse. Indessen haben, wie schon früher erwähnt, vor allem BINZ und LAAR, sowie weiters VITALI, HUSEMANN u. a. gezeigt, dass dem Organismus zugeführtes anorganisches Arsen als anorganisches ausgeschieden wird. Aus den Untersuchungen von BINZ und SCHULZ geht weiters hervor, dass das anorganische Arsen im Organismus von Versuchstieren allerdings Oxydations- und Reduktionsprozesse eingeht, dass jedoch keine Arsenverbindungen organischer Natur auftreten. Aus diesen Gründen ist es wenig wahrscheinlich, dass das Arsen im Menschen irgendwelche organischen Verbindungen eingehen soll und wenn auch dies der Fall wäre, so wurde ja schon früher gezeigt, dass sich die Methode gut zur Bestimmung der im Neosalvarsan enthaltenen Arsenmenge verwenden lässt. Da dieses Arsen auf Grund der Natur dieser Verbindung schwer zu bestimmen ist, besitzt man eine an Sicherheit grenzende Wahrscheinlichkeit dafür, dass nach Zufuhr von Liq. Arsenit. Kalic. sich auch eventuell innerhalb des Organismus gebildete organische Arsenverbindungen mit dieser Methode untersuchen lassen.

Um davon Kenntnis zu erhalten, wie rasch das Arsen nach der Einführung in den Organismus per os im Blute auftritt, wurden bei einem Selbstversuch 25 Tropfen Liquor Arsenit. Kalic. auf einmal eingenommen. Während der unmittelbar vorhergehenden Zeit ist kein Arsen eingenommen worden. In einer Blutprobe, die 5 Minuten später genommen wurde, konnte kein Arsen festgestellt werden, während eine Probe, die nach

20 Minuten genommen wurde, in 10 cem Blut 0.0005 mg Arsen enthielt. Eine halbe Stunde nach Einnahme der Arsendosis stellte sich Übelbefinden und Erbrechen ein, weshalb keine weitere Untersuchung ausgeführt wurde. Aus der Untersuchung ergab sich indessen, dass sich schon kurze Zeit, nämlich 20 Minuten nach der Einnahme des Arsens, dieses im Blute vorfand und dass also die Resorption schon frühzeitig eingetreten ist. Diese Erscheinung stimmt gut mit der Angabe von MAYENÇON und BERGERET, überein, dass man Arsen unmittelbar nach der Eingabe von Arseniger Säure per os im Harn hat nachweisen können und weiters beispielsweise mit der Untersuchung von BLOEMENDAHL (1) bei der Arsen kurze Zeit nach der Zufuhr im Harn nachgewiesen werden konnte.

Um Kenntnis davon zu erhalten, wie es sich mit dem Arsen im Blute nach einzelnen kleinen Dosen, nämlich jedesmal 4 Tropfen, verhältet, wurde das Blut mehrmals nach solchen Dosen untersucht. Unten angeführte Zahlen rühren teils von Selbstversuchen und teils von Versuchen mit einer gesunden Frau her. Das Arsen wurde regelmässig in der Form Liquor Arsenit. Kalic. zugeführt, und zwar in einer Dosis von je vier Tropfen dreimal während 10 Stunden, mit dem Beginn ungefähr acht Uhr morgens.

Selbstversuch, 28 Jahre alt, Gewicht 67 kg. Wie oft Arsen zugeführt wurde	Entnahme der Blut- probe nach der Arsen- zufuhr. Stunden.	Mg Arsen in 10 cem Blut.
1 . . . . .	1	0.0001
	2	— 0.0001
	3	0.0001
	4	0.0000
2 . . . . .	1	0.0002
	2	0.0000
	3	0.0000
3 . . . . .	1 2	0.0000
	1	0.0003
	2	0.0002
	3	0.0002
<hr/>		
S. R. Gewicht 53 kg		
1 . . . . .	—	—
2 . . . . .	1	0.0003
3 . . . . .	1	0.0004
	3	0.0003



Wie sich aus der Tabelle ergibt, konnte Arsen mit der verwendeten Methode, nach der ersten Arsendosis von 4 Tropfen Liquor Arsenit. Kalie. nicht im Blute nachgewiesen werden, da der Wert von 0.0001 mg Arsen innerhalb der Fehlergrenze der Methode liegt. Dagegen gelang es bei beiden untersuchten Personen das Arsen nach der zweiten Dosis in bestimmbaren Mengen nachzuweisen, nämlich im ersten Falle 0.0002 mg und im zweiten 0.0003 mg Arsen in 10 ccm Blut. Im ersten Falle konnte bei zwei und drei Stunden nach der Zufuhr ausgeführter Untersuchung kein Arsen mehr nachgewiesen werden. Nach der Zufuhr der dritten Dosis erreicht die Arsenmenge in beiden Fällen resp. 0.0003 und 0.0004 mg. Hierauf trat im ersten Fall bei nach zwei resp. drei Stunden nach der Zufuhr ausgeführter Untersuchung eine Verminderung der Arsenmenge auf 0.0002 und 0.0002 mg ein. Auch im zweiten Fall ist bei drei Stunden nach der Zufuhr ausgeführter Untersuchung eine Herabsetzung der Arsenmenge von 0.0004 auf 0.0003 mg festzustellen. Nach diesen wenigen Zahlen zu urteilen, scheint die Arsenmenge im Blute ungefähr eine Stunde nach der Zufuhr von Arsen in der Form und Menge, um die es sich handelt, ihr Maximum zu erreichen, da alle später erhaltenen Werte kleiner als der bei genanntem Zeitpunkte erhaltene sind. Eine halbe Stunde nach der Einnahme der dritten Dosis konnte kein Arsen in nachweisbarer Menge festgestellt werden, dies war jedoch eine Stunde nach der Einnahme der Fall.<sup>1</sup>

Bemerkungswert ist, dass die Arsenmenge, die im Blute nach Fischmalzeit nachgewiesen wurde, ca 4 Stunden nach dieser etwa ebenso gross war, wie diejenige, die im Blute nach dem Einnehmen von 4 Tröpfchen Liq. arsenit. kalie. zwei mal binnen 5 Stunden bekommen wurde, trotzdem, dass die Arsenmenge im verzehrten Fische nur einen geringen Bruchteil von mg. erreicht. Dieses Verhältniss hat wohl am wahrscheinlichsten seinen Grund in der Art der Arsenbindung im Fische, die zur Folge hat, dass erstens die Resorption aus dem Darne nur allmählich verläuft und zweitens, dass sich das Arsen, welches vom Darne her nach Fischmahlzeit in den Blut übergegangen ist, sich nicht so schnell in den Geweben niederlassen kann.

Weiters wurde eine Reihe von Untersuchungen mit Personen

<sup>1</sup> Bei ein paar anderen Gelegenheiten wurden ebenfalls Untersuchungen <sup>1,2</sup> Stunde nach der Einnahme von Arsen ausgeführt, doch verunglückten diese Proben.



ausgeführt, die während einer mehr oder weniger langen Zeit Liquor Arsenit. Kalic. in Dosen von vier Tropfen dreimal täglichen erhalten haben. Es war aus praktischen Gründen unmöglich, von Personen täglich eine solche Menge Blut zu erhalten, dass sich die Arsenmenge darin hätte bestimmen lassen, weshalb im allgemeinen mit ein und derselben Person nur einzelne Untersuchungen haben ausgeführt werden können. Bei einigen Gelegenheiten haben es besondere Umstände ermöglicht, wiederholte Untersuchungen mit dem gleichen Patienten zu machen. Der eine derselben war 43 Jahre alt und litt an Atrophia muscular. progress. und der andere war 64 Jahre alt und litt an Malum cox. senile.<sup>1</sup> Weiters wurde eine Selbstversuchserie unter ähnlichen Verhältnissen ausgeführt.

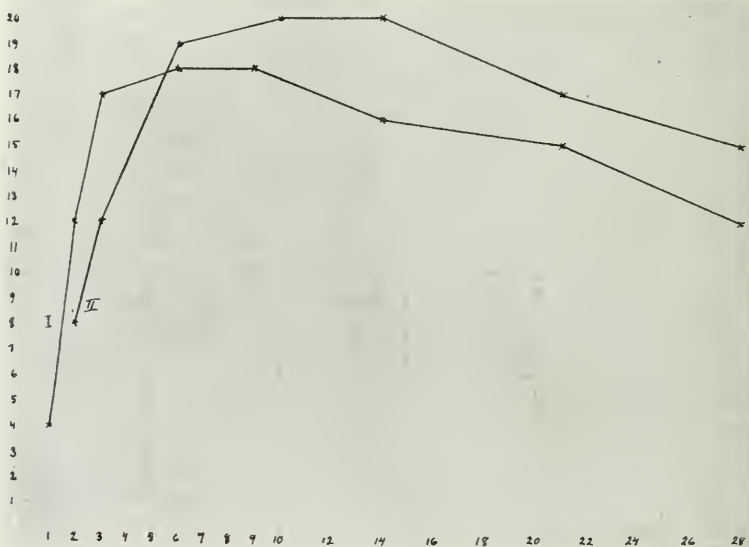


Fig. 9. Graphische Darstellung des Arsengehaltes im Blute den Fällen 1 (I) und 2 (II). Die Ordinate gibt die Arsenmenge in 1 : 10000 mg per 10 ccm, die Abszisse die Anzahl Tage, während welcher Arsen zugeführt wurde, an.

Das Resultat der Untersuchungen an diesen beiden Personen ist in Fig. 9 und 10 graphisch dargestellt. Die Abszisse gibt die Anzahl Tage, während welcher die Arsenlösung in der oben angegebenen Dosis zugeführt wurde und die Ordinatenachse die Arsenmenge, ausgedrückt in zehntausendstel Milligramm per 10 ccm Blut an. Hinsichtlich der Entnahme der

<sup>1</sup> Diese Pat. haben sich von selbst Zur Verfügung gestellt.

Blutproben ist zu bemerken, dass diese regelmässig ca 5 Stunden nach der Zufuhr der zweiten Arsendosis (diese geschah ca 12 Uhr mittags) vorgenommen wurde. Beim Selbstversuche wurden ausserdem einige Bestimmungen der Arsenmenge im Blute am Morgen vor neuerlichen Einnahme von Arsen ausgeführt und gibt die gebrochene Linie in Fig. 11 die bei dieser Gelegenheit erhaltenen Arsenwerte wieder. Was die Krankheiten be-

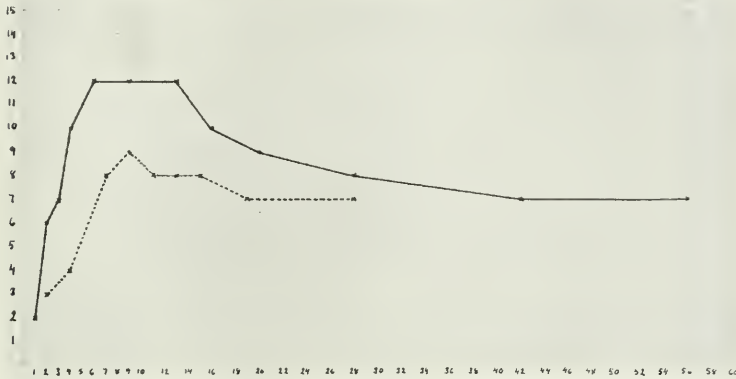


Fig. 10. Graphische Darstellung des Arsengehaltes im Blute beim Selbstversuch — gibt die Arsenmenge am Nachmittag --- die am Vormittag an. Die Ordinate gibt die Arsenmenge in 1:10000 mg per 10 cm und die Abszisse die Anzahl Tage, während welcher Arsen zugeführt wurde, an.

trifft, an denen die Beiden Patienten litten, nämlich Atrophia muscular. progress. und Malum cox. senil., so gibt es keine begründete Ursache anzunehmen, dass diese Krankheiten irgend einen Einfluss auf das Vorkommen des Arsens im Blute haben können. Die Grösse der Arsendosis von 4 Tropfen dreimal per Tag wurde teils deshalb gewählt, weil diese Dosis bei der Arsenbehandlung per os in medizinischen Klinik der Lund im allgemeinen zur Verwendung gelangt und teils, weil man durch das Vermeiden von grösseren Dosen dem störenden Einflusse eventuell auftretender Intoleranzsymptome meistens entgehen kann.

Wenn wir die verschiedenen Kurven in Fig. 9 und 10 betrachten, finden wir allerdings nicht so geringe Verschiedenheiten, aber andererseits kann man auch eine gewisse Übereinstimmung der Kurven konstatieren. Erstens kann man in beiden Fällen in Fig. 9 feststellen, dass die Arsenmenge während der ersten Tage nach dem Beginn der Arsenzufuhr, im Blute mit ziemlich grosser Geschwindigkeit zunimmt, um sehr

bald ein Maximum zu erreichen, welches im Fall I. einer Arsenmenge von 0.0018 mg und im Fall II. einer solchen von 0.0020 mg per 10 ccm Blut entspricht. Diese höchste Arsenmenge, die in den resp. Fällen nachgewiesen wurde, wurde in den beiden Fällen nach resp. 6 und 10 Tage erreicht. Beim Selbstversuch (Fig. 10) wurde die höchste Arsenmenge im Blut auch nach relativ kurzer Zeit, nämlich 6 Tage nach dem Beginn der Arsenzufuhr erreicht. Das Blut enthielt hierbei ein Arsenquantum von 0.0012 mg per 10 ccm. Nachdem dieser für die verschiedenen Fälle verschieden hoch gelegene Gipfelpunkt erreicht worden war, erhält man während der folgenden Tage ungefähr die gleiche Arsenmenge im Blute. Im Fall I und II (Fig. 9) konnte gezeigt werden, dass diese konstante Arsenmenge während 3 resp. 4 Tagen und im Selbstversuch (Fig. 10) während 7 Tagen im Blute verblieb. Nach diesen für die verschiedenen Fälle verschiedenen Zeiten findet man, dass das Arsenquantum im Blute ein gewisses Bestreben zeigt, abzunehmen, so dass es im Falle I und II (Fig. 9) nach 28 Tagen einen Arsenwert von resp. 0.0012 und 0.0015 mg per 10 ccm Blut und im Selbstversuch (Fig. 10) nach 56 Tagen in der gleichen Blutmenge einen Wert von 0.0007 mg erreicht. Man kann also eine gute Übereinstimmung im Principe des Verlaufes der verschiedenen Kurven feststellen, wenn auch die quantitativen Werte ziemlich beträchtliche Unterschiede aufweisen. Das gemeinsame für alle drei ist also, dass die Arsenmenge im Blute erst nach einigen Tagen (6—10) Arsenzufuhr ihren Maximumwert erreicht, worauf die Arsenmenge diesen Wert während einiger Tage ungefähr beibehält, um darauf langsam herabzusinken) (Nach 56 Tagen bis zu 58.3 % des Maximalwertes).

In Fig. 10 gibt die gebrochene Linie die Arsenmenge im Blute am Morgen, bevor noch Arsen eingenommen wurde, an. Fig. 11 gibt gleichfalls die Arsenmenge zur selben Zeit im Blute eines gesunden Mannes (Kollegen) der auch Liquor arsenit. kalie. nahm an. Durch den Selbstversuch erhält man Kenntnis vom Verhältnis der Grösse der Arsenmenge am Morgen zu jener fünf Stunden nach der zweiten am Tage genommenen Arsendosis. Wie es scheint liegen die Arsenwerte am Morgen niedriger als dies am Abend der Fall ist, was man schon a priori annehmen könnte. Auch diese Kurve scheint das Bestreben zu haben nach einer gewissen Zeit von

Arsenzufuhr zu sinken, wenn diese Tendenz auch nicht so deutlich zum Ausdruck kommt als dies hinsichtlich der Kurve, die sich auf die Arsenwerte am Abend bezieht, der Fall ist. In Fig. 11 sieht man, dass die Arsenmenge am Morgen schon am vierten Tage nach dem Beginn der Arsenzufuhr, also nach drei Tagen Arsenzufuhr, einen Wert erreicht hat, der auf alle

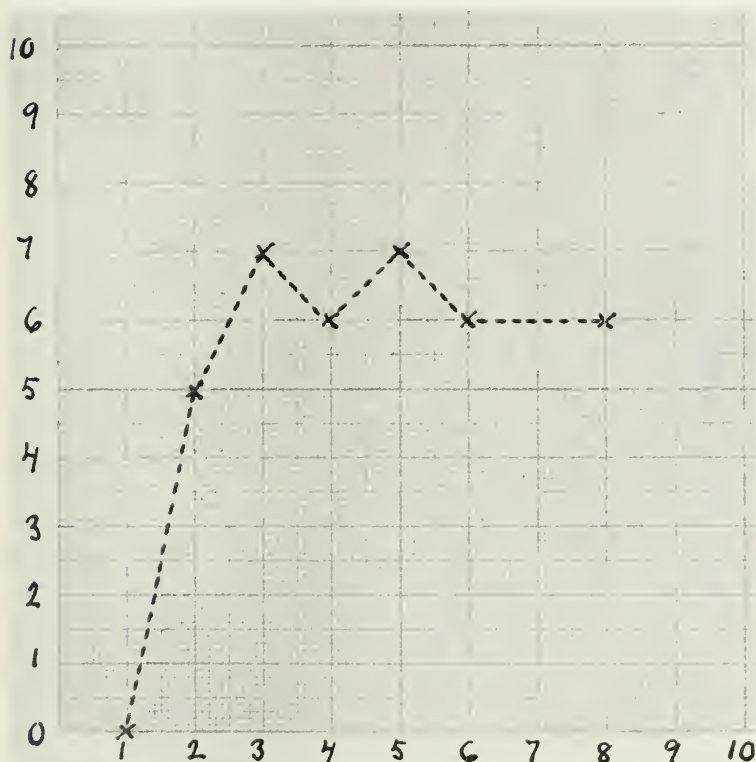


Fig. 11. Die Arsenmenge im Blute eines gesunden Mannes am Morgen. Die Ordinate gibt die Arsenmenge in 1:10000 mg per 10 ccm, die Abszisse die Anzahl Tage, während welcher Arsen zugeführt wurde, an.

Fälle von den später bestimmten Zahlen nicht übertroffen wird. Eine ausgesprochene Tendenz zum Sinken findet man hier nicht, was seine Erklärung in dem Verhältnisse finden kann, dass der Versuch nur über so kurze Zeit ausgedehnt wurde.

Eine Anzahl von Untersuchungen über den Arsengehalt des Blutes wurde mit Patienten ausgeführt, die in der Klinik verschiedener Krankheiten halber gepflegt wurden. Aus früher

besprochenen Gründen konnten diese Untersuchungen indessen im allgemeinen nur so ausgeführt werden, dass von jedem Individuum nur eine einzige Blutprobe genommen wurde. Um trotzdem aus diesen, für jeden Patienten einzelnen Untersuchungen eine Auffassung über die Arsenmenge im Blute zu verschiedenen Zeitpunkten konstanter Arsenzufuhr zu bekommen, sind die Proben mit Berücksichtigung dieser Verhältnisse genommen worden. So wurde das Blut einer gewissen Anzahl von Patienten einen Tag nach der Arsenzufuhr untersucht, das einer gewissen Anzahl zwei Tage nach der Zufuhr u. s. w. Allerdings bin ich mir der Schwierigkeiten voll bewusst, wenn es gilt, aus diesen einzelnen Untersuchungen einige allgemeine Schlussätze zu ziehen. Da die Verhältnisse jedoch so liegen, dass in den entsprechenden Zeitpunkten nach Beginn der Arsenzufuhr im allgemeinen mehrere Patienten untersucht wurden, so erhält man einen gewissen Grad von Wahrscheinlichkeit dafür, dass die Arsenwerte im Blute zu diesen verschiedenen Zeitpunkten in der Regel in der Nähe der von den verschiedenen Patienten erhaltenen Werte liegen werden. Die Blutproben sind so weit als möglich immer zu den gleichen Zeiten, nämlich ca 5 Stunden nach der Einnahme der zweiten Dosis am Tage entnommen worden.

Was die am ersten Tage nach der Arsenzufuhr genommenen Proben betrifft, ist zu bemerken, dass vor der Entnahme dieser Blutprobe nur zwei Arsendosen zugeführt wurden.

Man kann nicht mit Bestimmtheit verneinen, dass die Krankheiten, an welchen ein Teil dieser Patienten gelitten hat, irgend einen Einfluss auf die Arsenkonzentration im Blute gehabt haben; doch ist es schwierig, hierzu einen Standpunkt einzunehmen. Mit Hinsicht auf Komplikationen in dem Sinne, dass gewisse Patienten ausser den angegebenen Krankheiten, noch andere gehabt haben, sei angeführt, dass Patient 68 eine Albuminuri mit Sediment hatte, welches mikroskopisch keine pathologischen Bestandteile aufwies. Die Albuminuri verschwand nach einer Woche. Weiters war die Temperatur bei den Patienten 4, 5, 6, 8 und 48 während der Zeit vor der Arsenzufuhr subfebril oder febril (siehe die Journalen). Da indessen die mit den Blutproben von diesen Patienten erhaltenen Arsenwerte in keiner besonderen Weise von jenen abweichen, die von anderen Patienten erhalten wurden, welche nicht an ähnlichen Krankheiten oder Krankheitssymptomen



gelitten haben, so habe ich keinen augenscheinlichen Grund dafür gehabt, diese nicht in die Tabelle aufzunehmen.

Da man sich denken könnte, dass das Vorkommen von Arsen im Blute in einer Abhängigkeit vom Alter und Gewicht der Patienten stehen könnte, so habe ich diese, soweit es möglich war, angeführt. Da sich indessen weder bei höherem noch bei niederem Alter irgendwelche Gesetzmässigkeit zeigte, die zu dem Schlusssatze Anlass geben könnte, dass diesem irgendein Einfluss zukomme, so wird diese Frage nicht näher berührt werden. Was das Körpergewicht betrifft, so wäre es nicht unwahrscheinlich gewesen, wenn die Arsenkonzentration im Blute bei Personen mit einem kleineren solchen höher gewesen wäre. Irgendeine Gesetzmässigkeit in dieser Hinsicht konnte gleichfalls nicht festgestellt werden: vielleicht beruht dies auf die ziemlich grossen individuellen Variationen.

In untenstehender Tabelle sind alle Fälle aufgenommen, welche auf ihren Gehalt an Arsen im Blute nach der Zufuhr von Liquor Arsenit. Kalic. per os untersucht worden sind.

Tab. 4.

Fall	Geschlecht	Alter	Gewicht	K r a n k h e i t	As. per os Zahl Tage	Mg As in 10 cc Blut	Mg as in d. gesamt. Blut- menge
1	M.	43	90.7	Atroph. muscul. progr. . . . .	1	0.0004	0.279
41	M.	53	53.7	Spondylit. c. Pares. extrem. inf.		0.0002	0.083
49	W.	36	—	Meningit. seros. . . . .		0.0003	—
59	M.	50	71.9	Meningit. cerebrosp. (luet?) . .		0.0005	0.177
61	W.	46	59.5	Lues. cerebrospin. . . . .		0.0006	0.275
63	M.	20	56.5	Lues. cerebrospin. . . . .		0.0003	0.128
68	M.	25	57.5	Lues. cerebrospin. . . . .		0.0000	—
72	W.	37	39.5	Tabes dors. . . . .		0.000 4	0.122
R. S.	W.	53		Gesund . . . . .		0.0 003	0.122
L. B.	M.	28	67	Gesund . . . . .		0. 0006	0.309
2	M.	64	84.6	Mal. cox. sen. . . . .	2	0.00 07	0.456
3	M.	62	62	Neuralg. N. occip. . . . .		0.0005	0.238
13	W.	18	49.5	Neuros. magn. Dem. prec? . . .		0.0017	0.647
30	M.	36	50.5	Scleros. dissem. . . . .		0.0023	0.910
34	M.	46	80	Heredit. spast. spinalparal. . .		0.0006	0.370
42	M.	35	67.1	Arthrit. (Urica?) . . . . .		0.0016	0.827

Fall	Geschlecht	Alter	Gewicht	K r a n k h e i t	As. per os Zahl Tage	Mg As in 10 cc. Blut	Mg As in d. gesamt. Blut- menge
46	M.	14	31	Embol. cerebr. c. Pares. extrem. sup. sin. . . . .		0.0012	0.285
H. R.	W.	—	47	Gesund . . . . .		0.0002	0.072
L. B.	M.	28	67	Gesund . . . . .		0.0007	0.360
4	M.	44	66.9	Spondyl. deform. + Ischias bilat.	3	0.0024	1.236
5	M.	45	—	Tumor. med. spinal. . . . .		0.0012	
6	M.	34	78.1	Hemicrania . . . . .		0.0021	1.260
12	W.	54	68.5	Neurasthen. . . . .		0.0012	0.632
20	M.	23	58.3	Ischias bilat. — (Lucs. cerebro- spinal.?) . . . . .		0.0024	1.080
26	M.	20	61	Scleros. Diss. + Hemipleg. infant.		0.0012	0.562
27	M.	15	43.5	Scleros. dissem. . . . .		0.0017	0.595
43	M.	57	68.3	Spondyl. def. + Mal. cox. sen. .		0.0017	0.894
17	M.	33	62.7	(Hyster.?) Psychosis? . . . . .		0.0012	0.578
47	M.	57	63.6	Neurit. acut. . . . .		0.0022	1.076
53	M.	15	41.7	Seq. p. Poliomy. acut. . . . .		0.0014	0.457
R. S.	W.	—	53	Gesund . . . . .		0.0017	0.704
E. O.	W.	33	65	Gesund . . . . .		0.0009	0.450
2	M.	64	81.2	Mal. cox. sen. . . . .	4	0.0009	0.560
7	M.	47	63.4	Syndrom. Menier. . . . .		0.0017	0.828
8	M.	37	69	Hysteria . . . . .		0.0007	0.372
4	M.	38	60.5	Epilepsia . . . . .		0.0012	0.554
32	W.	39	66	Sclerosis. dissem. . . . .		0.0023	1.159
H. R.	W.	47		Gesund . . . . .		0.0008	0.289
L. B.	M.	28	67	Gesund . . . . .		0.0010	0.516
25	M.	33	70.2	Syringomyelie . . . . .		0.0025	1.350
29	M.	38	52	Sclerosis dissem. . . . .	5	0.0035	1.400
48	M.	14	—	Meningit. seros. . . . .		0.0020	—
E. O.	W.	33	65	Gesund . . . . .		0.0015	0.750
1	M.	43	90.7	Atroph. Muscul. progr. . . . .	6	0.0018	1.256
2	M.	64	82.2	Malum. cox. senil. . . . .	7	0.0015	0.977
3	M.	62	62	Neuralg. N. Occipit. . . . .		0.0017	0.811
8	M.	37	69.1	Hysteria . . . . .		0.0009	0.478
15	M.	37	65	Hysteria . . . . .		0.0015	0.750
28	M.	30	71.2	Scleros. dissem. . . . .		0.0015	0.821
64	M.	20	62.2	Meningit. cerebrosp. (luetie.?) .		0.0027	1.293

Fall	Geschlecht	Alter	Gewicht	K r a n k h e i t	As. per os Zahl Tage	Mg As in 10 cc Blut	Mg as in d. gesamt. Blut- menge
H. R.	W.	47		Gesund . . . . .		0.0006	0.217
L. B.	M.	28	67	Gesund . . . . .		0.0012	0.619
37	M.	59	61.7	Tic convulsive . . . . .	8	0.0027	1.280
54	M.	31	—	Polymelit. acut. . . . .	8	0.0034	—
H. R.	W.	47		Gesund . . . . .		0.0027	0.977
L. B.	M.	28	67	Gesund . . . . .	9	0.0012	0.618
20	M.	24	63.3	Ischias bilat. . . . .	10	0.0013	0.633
40	M.	17	38.9	Amyotroph. lateral scleros. . .	10	0.0018	0.536
1	M.	43	88	Atroph. muscul. progr. . . .	14	0.0022	1.479
2	M.	64	81.2	Mal. cox. senil. . . . .		0.0017	1.134
L. B.	M.	28	67	Gesund . . . . .	20	0.0016	0.464
1	M.	43	87	Atroph. muscul. progr. . . .	21	0.0013	0.870
2	M.	64	81.2	Mal. cox. senil. . . . .		0.0017	1.061
2	M.	64	81.2	Mal. cox. sen. . . . .	27	0.0010	1.000
1	M.	43	87	Atroph. muscul. progr. . . .	28	0.0008	0.558
L. B.	M.	28	67	Gesund . . . . .	42	0.0007	0.360
L. B.	M.	28	67	Gesund . . . . .	56	0.0007	0.360

*Fall 1.* Journal 1644 20. Ivar G. Kontorist., 43 Jahre alt, Gewicht 90.7—87 kg. Aufgenommen med. Abt. <sup>11</sup>/<sub>11</sub> 1920. *Klinische Diagnose:* Atrophia muscular. progress.

*Anamnese:* Symptome seiner Krankheit seit Mai 1919. Zustand bei der *Aufnahme:* Typische objektive symptome von Atrophia muscular. progressi. Kann Messer und Gabel nicht benützen und kann sich nicht selbst kleiden. Kann sich nur schwer aus liegender Stellung erheben. Medic. Behandlung: vom <sup>15</sup>/<sub>11</sub> an Nitras Strychnicus 3—9 mg per Tag. Ausserdem von <sup>12</sup>/<sub>11</sub> an Liq. Arsenit. Kalic. Arsenbestimmungen im Blute wurden ausgeführt: am <sup>13</sup>/<sub>11</sub>, <sup>18</sup>/<sub>11</sub>, <sup>25</sup>/<sub>11</sub>, <sup>2</sup>/<sub>12</sub> und <sup>9</sup>/<sub>12</sub> also nach resp. 1, 7, 14, 21 und 28 Tagen Arsenzufuhr. Die *Arsenmengen im Blut* betragen zu den *Entsprechenden Zeitpunkten* in 10 ccm 0.0001, 0.0018, 0.0022, 0.0015 und 0.0008 mg.

*Fall 2.* Journal 1615 1920. Anders M. Landmann. 64 Jahr alt. 84.6—81.2 kg schwer. Aufgenommen med. Abt. <sup>4</sup>/<sub>11</sub> 1920. *Klinische Diagnose:* Malum cox. senil. bilat. + Arthrit. deform. artic. gen. ambor.

*Anamnese:* Symptome seiner Kniegelenkskrankheit wurden seit 7 Jahren und solche in der rechten Hüfte seit 2 Jahren verspürt.

*Status:* Typische objektive Symptome von Artrit. in Hüfte und Kniegelenken. Kann ohne Stock nicht gehen. Medic. Behandlung: Acid. acetylosalicyl. 4 gr. täglich seit der Aufnahme. Ausserdem vom <sup>5</sup>/<sub>11</sub> an Liquor Arsenit. Kalic. Das Blut wurde auf den Arsengehalt untersucht am <sup>6</sup>/<sub>11</sub>, <sup>8</sup>/<sub>11</sub>, <sup>11</sup>/<sub>11</sub>, <sup>18</sup>/<sub>11</sub>, <sup>24</sup>/<sub>11</sub> und <sup>30</sup>/<sub>11</sub>, also nach resp. 2, 4, 7, 14, 21 und 27 Tagen Arsenzufuhr.

*Die Arsenmenge in 10 ccm Blut betrug bei den entsprechenden Gelegenheiten 0.0007, 0.0009, 0.0013, 0.0017, 0.0017 und 0.0010 mg.*

*Fall 3.* Journal 619 19. Anders G. Lokomotivführer. 62 Jahre alt. Gewicht 62 kg. Aufgenommen medic. Abteil. <sup>27</sup>/<sub>3</sub> 1919. *Klinische Diagnose:* Neuralgia N. occipit. sin.

*Anamnese:* Seit ca 1 Monat vor der Aufnahme litt der Patient an Kopfschmerzen, die auf den linken Teil des Kopfes beschränkt und von intensiver Art waren. Der Schmerz strahlte vom Genick zur Stirn. *Status:* Ausser dass der Patient Druckempfindlichkeit ober der Austrittsstelle des Nervus occipitalis major zeigt, keine Abweichung vom Normalzustand.

Medic. Behandlung: Cloret. chin. 1.5 gr pro die. Ausserdem während der Zeit vom <sup>30</sup>/<sub>3</sub>—<sup>31</sup>/<sub>3</sub>. Liquor Arsenit. Kalic. *Die Arsenmenge im Blute betrug am* <sup>31</sup>/<sub>3</sub> *0.0005 mg pr 10 ccm.*

*Fall 4.* Journal 923 19. Nils L. Landmann. 44 Jahre alt. Gewicht 67 kg. Aufgenommen med. Abteil. <sup>21</sup>/<sub>5</sub> 1919. *Klinische Diagnose:* Spondylarthrit deformans + Ischias.

*Anamnese:* Der Patient hatte seit September 1918 in der rechten Hüfte und im rechten Bein Schmerzen. Hat keine Arbeit ausführen können. *Status:* LASÈGUE pos. bei 80 Grade im rechten Bein. Gleichzeitig tritt Empfindlichkeit über dem Glut. medius derselben Seite auf. Der Muskelsinn in der rechten grossen Zehe ist deutlich herabgesetzt. Das Röntgenbild des Fusses zeigt klauenförmige Auswüchse, typische Veränderungen für einen deformierten Spondylit. Der Patient hatte während des ersten Teiles seines Krankenhausaufenthaltes bis zu ungefähr dem <sup>18</sup>/<sub>6</sub> erhöhte Temperatur; ungefähr um 38 Grad liegend; Ursache unbekannt. Patient erhielt während der Zeit vom <sup>19</sup>/<sub>6</sub>—<sup>21</sup>/<sub>6</sub> Liquor Arsenit. Kalic. Wurde am <sup>2</sup>/<sub>6</sub> lumbalpunktiert. Der Druck betrug 190 mm. Reaktionen von NÖNNES und WASSERMANN waren negativ und die Zellanzahl var 1 per cem. *Die Arsenmenge im Blut erreichte 0.0021 mg in 10 ccm.* Der Patient hatte während der letzten Tage vor der Arsenzufuhr nur 5 gr Sal. Carlsbadense zweimal täglich erhalten.

*Fall 5.* Journal 9 19. Kristian S. 45 Jahre alt. Gewicht nicht bestimmt. Aufgenommen med. Abteil. <sup>11</sup>/<sub>11</sub> 1918. *Klinische Diagnose:* Tumor med. spinal.

*Anamnese:* Symptome von Wurzelschmerzen seit Mai 1918. *Status:* vollständige Paralyse in den beiden Beinen sowie starke Erschlaffung der Bauchmuskulatur. Die Sensibilität ist bis zum 2—3. Querfinger ober der Mamillarebene aufgehoben und weiters ist der Berührungs- und Schmerzsinne an den medialen Seiten beider Arme bis

etwas über den Ellbogen herabgesetzt. Wassermannreaktion des Blutes negativ. Lumbalpunktion am <sup>18</sup> 11 ausgeführt. Die Flüssigkeit klar. Die Zellmenge betrug etwas weniger als 1 Zelle per ccm. Die Reaktion von NONNE positiv. WASSERMANN negativ. Patient erhielt Liquor Arsenit. Kalie. während drei Tagen (<sup>2</sup> 12—<sup>4</sup> 12). Ausserdem erhielt der Patient an diesen Tagen Salipyrin und Aspirin sowie weiters bei Gelegenheit Kalium bromat. Temperatur während dieser Tage ungefähr 37 Grade. Sonst unregelmässig febril. *Die Arsenmenge im Blute betrug 0.0012 mg per 10 ccm.*

*Fall 6.* Journal 389 19. Nils J. Landmann. 34 Jahre alt. Gewicht 78.1 kg. Aufgenommen medic. Abteil. <sup>15</sup> 2 1919. *Klinische Diagnose:* Hemicrania.

*Anamnese:* Patient hat, solange er sich erinnert, für Migräne typischen intermittierenden Kopfschmerz mit Erbrechen und Unwohlsein während der Anfälle gehabt. *Objektiv* keine Abweichung vom Normalen: die Temp. doch regelmässig subfebril. Während der Zeit vom <sup>18</sup> 2—<sup>20</sup> 2 erhielt der Patient Liquor Arsenit. Kalie. und weiters 4 gr Aspirin sowie 2 gr Kalium bromat. per Tag. *Die Arsenmenge im Blut betrug 0.0021 mg per 10 ccm.*

*Fall 7.* Journal 990 1919. Gustaf P. Eisenarbeiter. 47 Jahre alt. Gewicht 63.4 kg. Aufgenommen medic. Abteil. <sup>6</sup> 6 1919. *Klinische Diagnose:* Syndroma Menieri.

*Anamnese:* Patient hatte Polyarthrit. rheumatica acuta. 1917. Damals hatte er auch Albumin im Harn, welches jedoch nach zwei Monaten verschwand. Seitdem frisch bis vor einem Jahr, wo er ein Surren im rechten Ohr zu vernehmen begann. Ein halbes Jahr vor der Aufnahme plötzlich ohne Vorzeichen Erbrechen: dies wiederholte sich seither mit einem Zwischenraum von ca 6 Wochen: bei den Erbrechungen haben sich die Symptome des rechten Ohres verschlimmert. Bei der *Obenuntersuchung* am <sup>9</sup> 6 wurde die Diagnose gestellt: Neuritis acustica dxt. + Otoscleros. der linken Seite. Bei der Lumbalpunktion war der Druck 120 mm. Reaktion von NONNE und WASSERMANN negativ. Zellanzahl 5 per ccm. Patient hatte während der Zeit vom <sup>7</sup> 6—<sup>10</sup> 6 = 4 Tage, Liquor Arsenit. Kalie. erhalten. *Die Arsenmenge im Blute betrug 0.0017 mg in 10 ccm.*

*Fall 8.* Journal 1657 1919. Edwin S. Versicherungsagent. 37 Jahre alt. Gewicht 69.1 kg. (Gleicher Patient wie Fall 15, siehe Seite 000.) Aufgenommen medic. Abteil. <sup>5</sup> 11 1919. *Klinische Diagnose:* Hysteria.

*Anamnese und Status:* Patient hat seit seinem früheren Krankenhausaufenthalt ein Krankheitsbild von ausserordentlich wechselnder Art geboten. Irgend welche sichere Zeichen für eine organische Krankheit sind nicht nachweisbar. Der Patient wurde auf den Verdacht von Sclerosis disseminata behandelt. Erhielt vom <sup>7</sup> 11 an 4 gr. Ung. Hydrargyr. pro die sowie vom <sup>10</sup> 11 an Kalium bromat. 3 gr pro die. Ausserdem erhielt er während der Zeit vom <sup>6</sup> 11—<sup>12</sup> 11 = 7 Tage, Liquor Arsenit. Kalie. *Die Arsenmenge im Blute betrug 0.0009 mg pr 10 ccm.*



Fall 9. Journal 685 19. Olof O. Arbeiter. 65 Jahre alt. Gewicht 61 kg. Aufgenommen medic. Abteil. <sup>9</sup> 4 1919. *Klinische Diagnose*: Lichen ruber. plan.

*Anamnese*: Vier Monate vor der Aufnahme begann sich ein Ausschlag auf der Haut zu entwickeln. *Status*: Am ganzen Körper ein für Lichen plan. ruber typischer Ausschlag. Die Haut ist ziemlich stark schuppig, infiltriert. Patient erhielt ausser Salbebehandlung während der Zeit vom <sup>9</sup> 1—<sup>16</sup> 4 täglich dreimal 2—4 Tropfen Liquor Arsenit. Kalie. Hierauf allmähliche Steigerung der Dosen, bis dieselben am <sup>20</sup> 4 dreimal 6 Tropfen täglich und am <sup>5</sup> 5 8 Tropfen, gleichfalls dreimal täglich betrugen. Hierauf wurde mit dieser Dosis bis zum <sup>10</sup> 5 fortgesetzt, wo mit der Verabreichung von Arsen ausgesetzt wurde, da der Patient an diesem Tage im Gesichte, ganz besonders um die Augen Ödem aufwies. Das Ödem nahm am folgenden Tage zu, verschwand jedoch nach ein paar weiteren Tagen vollständig. Die Temperatur des Patienten war seit dem Tage der Aufnahme unregelmässig; im allgemeinen unter 38 Graden, aber bei einzelnen Gelegenheiten auch 39. Nach dem <sup>13</sup> 5 wurde keine Temperatursteigerung mehr konstatiert. Während des Krankenhausaufenthaltes wurde im Harn nie Albumin gefunden.

Bei den Arsenbestimmungen im Blute, die am <sup>13</sup> 4, <sup>20</sup> 4, <sup>9</sup> 5, <sup>11</sup> 5, <sup>16</sup> 5, <sup>21</sup> 5, <sup>23</sup> 5 und <sup>25</sup> 5 ausgeführt wurden, betrugen die Arsenmengen bei den resp. Untersuchungsgelegenheiten in 10 cem Blut 0.0009, 0.0011, 0.0018, 0.0068, 0.0032, 0.0021, 0.0003 und 0.0000 mg.

Übrige Fälle siehe Seite 167 u. f.

Aus der Tabelle Seite 101 ergibt sich, dass an gewissen Tagen nach dem Beginn der Arsenbehandlung nur einzelne oder auch keine Werte für das Arsen im Blut angeführt werden konnten. Dies beruhte entweder darauf, dass eine Blutprobe nicht erhalten werden konnte oder dass die Probe während der Arbeit verunglückt ist. Indessen giebt die Tabelle eine Übersicht über die grossen Variationen der Arsenmenge im Blute, die man an verschiedenen Patienten zu homologen Zeiten nach dem Beginn der Arsenzufuhr hat finden können. Diese Verschiedenheiten der Arsenmengen im Blute sind vielleicht noch deutlicher aus der Kurve in Fig. 12, wo alle Arsenwerte zusammengestellt sind, ersichtlich.

Die drei verschiedenen Linien der Kurve geben für die verschiedenen Zeitpunkte, teils die höchsten, teils die niedrigsten gefundenen Arsenwerte und teils die Arsenmittelmengen an, die an 45 Personen, Patienten und Gesunden erhalten wurden. Zu jener Zeit nach dem Beginn der Arseneinnahme, wo nur ein einziger Wert erhalten wurde, ist dieser nicht in die Kurve aufgenommen worden. Die Mittelwerte leiten sich von den

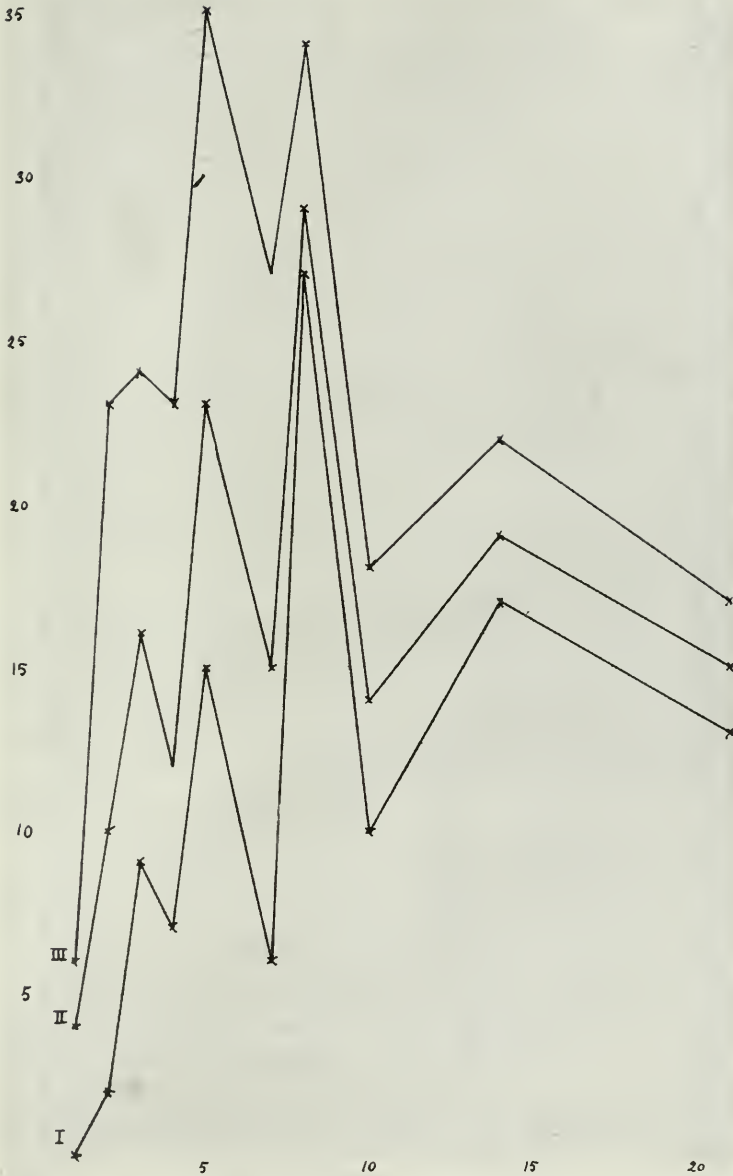


Fig. 12. Graphisch Darstellung der Tabelle 4. Die Ordinate gibt die Arsenmenge in 1:10000 mg per 10 cc und die Abszisse die Anzahl Tage während welcher Arsen verabreicht wurde, an.

Tagen 1. 2. 3. 4. 5. 7. 8. 10. 14 und 21 her und wurden von resp. 10, 9, 13, 7, 3, 8, 3, 2, 2, und 2 Untersuchungen erhalten.

Wenn die Kurve auch einen unregelmässigen Verlauf hat, so verläuft sie im grossen ganzen doch nach Prinzipien, die eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Verlaufe der Kurven von dem Fig. 10—11 Seite 97 u. 99 zeigen. Das will mit anderen Worten sagen, dass das Blut der verschiedenen untersuchten Personen nach einer gewissen Zeit, die nach der Kurve ungefähr zwischen dem 5-ten und 8-ten Tage nach dem Beginn der medikamentösen Arsenzufuhr liegt, den grössten Arsenwert erreicht. Später sinkt dieser allmählich, trotzdem dass die Arsenzufuhr stets die gleiche bleibt. Wie sowohl aus der Tabelle als auch aus der Kurve hervorgeht, sind die individuellen Schwankungen zwischen den höchsten und niedrigsten Werten für das Arsen im Blute, nach gleicher Zeit von Arsenzufuhr bedeutend. Ganz besonders hat dies für jene Tage Giltigkeit, an denen die grösste Arsenmenge nachgewiesen wurde; in einem Falle wurden hierbei in 10 cem Blut nur 0.0015 mg, in einem anderen dagegen nicht weniger als 0.0035 mg gefunden.

Man findet also eine gewisse Übereinstimmung zwischen der Kurve, welche die Mittelmenge von Arsen im Blute von 62 zu verschiedener Tage vorgenommene Untersuchungen angibt und den drei individuellen Kurven (Fig. 9 und 10), die von drei verschiedenen Personen herkommen. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Arsenkonzentration im Blute bei konstanter Zufuhr von *Liquor Arsenit. Kalic.* nach einer gewissen Zeit einen Maximumwert erreicht und dass diese Arsenkonzentration dann, trotzdem dass die Arsenzufuhr ständig die gleiche bleibt, kontinuierlich sinkt, scheint, nach diesen Untersuchungen zu urteilen, charakteristisch zu sein.

Der maximale Wert wurde in den Fällen, welche den individuellen Kurven entsprechen, zwischen dem 6. und 10. Tage, und in der zusammengesetzten Kurve zwischen dem 5. und 8. Tage nach dem Beginn der medikamentösen Arsenzufuhr erhalten.

Wie soll man da den Verlauf der Arsenkurve im Blute erklären?

Nach den Untersuchungen von BANG erfolgt die Ausscheidung von zugeführtem Arsen durch die Nieren ungefähr proportional der verabreichten Arsendosis, doch so, dass nur eine

gewisse Menge des zugeführten Arsens durch die Nieren ausgeschieden wird; in seinen Fälle zwischen 24.7 und 63.6 % des zugeführten schwankend. Aus den Tabellen von BANG ergibt sich indessen, dass an den ersten Tagen der Arsenzufuhr keineswegs so grosse Mengen des zugeführten Arsens von den Nieren ausgeschieden werden, sondern dass erst nach einigen Tagen Zufuhr die Arsenmenge im Harn die oben angegebenen Werte erreicht. Man dürfte Grund zu der Annahme haben, dass die Erscheinung, dass das Arsen erst nach einigen Tagen konstanter Zufuhr desselben einen gewissen Wert im Harn erreicht, um welchen herum — fortwährend bei konstanter Arsenzufuhr — es sich eine zeitlang einigermaßen hält, darauf beruht, dass die Gewebe das im Blut zirkulierende Arsen rasch aufnehmen, wodurch das Blut eines Teiles des in ihm enthaltenen Arsens beraubt wird. Hierin hat man wahrscheinlich auch die Erklärung dafür zu suchen, dass das Arsen erst nach wenigstens zweimal Zufuhr per os im Blute nachgewiesen werden kann. Man könnte dies vielleicht mangelhaftem Resorptionsvermögen zuschreiben, aber wie sich auch dem Versuch, bei dem 25 Tropfen Liquor Arsenit. Kalic. auf einmal zugeführt wurden, ergibt, geschah die Resorption zumindestens bei dieser Gelegenheit so rasch, dass man das Arsen im Blute schon 20 Minuten nach der Eingabe feststellen konnte (Siehe S. 93) und es gibt wohl kaum einen Grund anzunehmen, dass das Arsen bei der Zufuhr von kleineren Dosen langsamer resorbiert werden soll, wenn auch die per Zeiteinheit resorbierte Arsenmenge, absolut genommen, wahrscheinlich kleiner werden muss.

Da die Arbeit der Nieren mit Bezug auf die Ausscheidung des Arsens wenigstens teilweise von im Blute vorhandenen Arsenkonzentration abhängig ist, so dürfte auch, solange diese Konzentration sich auf einem verhältnismässig niedrigen Niveau hält, die Reizung der Nieren zur Arsenausscheidung kaum so gross werden, dass die Nieren dadurch veranlasst werden, grosse Mengen des fraglichen Stoffes auszuschcheiden. Wenn dagegen die Gewebe sozusagen mit Arsen gesättigt worden sind, so vermögen diese nicht mehr in der Ausdehnung wie früher Arsen vom Blute zu übernehmen, voraus folgt, dass sich die Arsenkonzentration des Blutes erhöht. Dies bringt seinerseits mit sich, dass die Nieren einen grösseren Impuls zur Ausscheidung des Arsens bekommen und man er-

hält hierbei wahrscheinlich eine gewisse innere Bilanz zwischen der dem Blute zugeführten Arsenmenge oder mit anderen Worten der Resorption einerseits und der Ausscheidung andererseits. Deshalb erhält man eine — bei den verschiedenen Individuen allerdings hinsichtlich der Gröss sechswankende — Arsenmenge im Blute, die sich jedoch gleichwohl bei jedem einzelnen während konstanter Arsenzufuhr auf einem einigermaßen konstanten Werten hält. Dieses »Plateau« der Kurve für die Arsenmenge im Blute liegt in den Kurven (Fig. 9—10) zwischen 0.0012 und 0.0020 mg per 10 ccm Blut.

Nach einer gewissen Zeit von Arsenzufuhr (in unseren Fällen zu zwischen 16 (Fig. 10) und 22 (Fig. 9) Tagen nach dem Beginn der Arsenzufuhr festgestellt) tritt die von vornherein eigentümlich erscheinende Tatsache zu Tage, dass die Arsenkonzentration im Blute sinkt. Man kann sich verschiedene Möglichkeiten für ein solches Sinken denken. Man könnte sich vielleicht vorstellen, dass diese Verschiebung auf einer Veränderung der verschiedenen Ausscheidungswege beruhe. Es wurden indessen keine Untersuchungen ausgeführt, die gezeigt haben, dass die verschiedenen Wege für die Entfernung des Arsens aus dem Körper derart verändert werden, dass das Blut während konstanter Arsenzufuhr plötzlich arsenärmer werden sollte. Dagegen wurden Untersuchungen ausgeführt, die darauf hinweisen, dass sich die Resorptionsverhältnisse im Darm nach längerer Zeit von Arsenzufuhr derart verändern, dass allmählich kleinere und kleinere Arsenmengen resorbiert werden; zumindestens bei der Zufuhr in fester Form. (CLOETTA u. a.). Wahrscheinlich beruht auch in meinen Beobachtungen die eingetretene Herabsetzung der Arsenmenge im Blute darauf, dass der Darm während des Verlaufes der medikamentösen Zufuhr von Arsen allmählich weniger Arsen resorbiert als dies zu Beginn derselben der Fall war. Der Darm hat also — um mit CLOETTA zu sprechen — eine gewisse Immunität gegenüber Arsen bekommen. Allerdings wurden die Versuche von CLOETTA an Tieren und zwar mit Arsen in fester Form ausgeführt aber es spricht nichts gegen die Annahme, dass sich der Darm in dieser Hinsicht gegen gelöstes sowie gegen festes Arsen gleich verhält. Die Harnuntersuchungen von BANG erstrecken sich mit Bezug auf die Arsenzufuhr nur über 1—2 Wochen und während dieser Zeit hat er, wie früher erwähnt wurde, eine Arsenmenge im Harn gefunden, die der zugeführten in



gewissen Grade proportioniert war; wenn auch die Arsenmenge im Harn nur einen gewissen Teil der zugeführten ausmachte. Es ist keineswegs unmöglich, dass dieses Arsenquantum im Harn, wenn die Versuche über eine längere Zeitperiode ausgestreckt worden wären, allmählich abgenommen hätte und dass mit dem Harn ein noch geringerer Prozent der zugeführten Arsenmenge ausgeschieden worden wäre; all dies unter der Voraussetzung, dass die Arsenkonzentration im Blute der entscheidende Faktor für die Nieren, hinsichtlich der Arsenausscheidung durch dieselben ist.

Wie weit diese Herabsetzung der Arsenmenge im Blute bei konstanter Arsenzufuhr gehen kann, hat aus praktischen Gründen nicht festgestellt werden können. Die Versuche konnten nämlich nicht länger, als dies der Fall gewesen ist, d. h. beim Selbstversuch 56 Tage fortgesetzt werden. Nach obenstehendem erscheint es weniger wahrscheinlich, dass sich die Möglichkeiten für die Ausscheidung des Arsens vom Körper mit der Dauer der Zufuhr erhöhen sollten, sondern es ist zu vermuten, dass die im Blute festgestellte Herabsetzung der Arsenkonzentration darauf beruht, dass die Darmepithelien das Arsen nicht mehr im gleichen Masse resorbieren als dies während der ersten Zeit der Zufuhr der Fall gewesen ist. Dies stimmt gut mit früheren Beobachtungen überein.

Bei ein und demselben Individuum ist die im Blute zirkulierende Arsenmenge der Arsenkonzentration direkt proportional. Wie aus der Tabelle (Seite 101) ersichtlich ist, schwankt die gleichzeitig im Blute zirkulierende Arsenmenge in den verschiedenen Fällen beträchtlich und dies in höherem Masse als es mit der Arsenkonzentration der Fall ist. Im grossen und ganzen wurden die grössten Arsenmengen bei den Personen mit dem grössten Körpergewicht gefunden, was dadurch erklärt wird, dass die Arsenkonzentration im Blute bei diesen im allgemeinen nicht niedriger war, als bei den Fällen mit geringerem Körpergewicht. Die grösste Arsenmenge findet man im Falle 1, bei welchem am 14-ten Tage nicht weniger als 1.479 mg Arsen gleichzeitig im Blute zirkulierten (bei einer Arsenkonzentration von 0.0022 mg per 10 ccm Blut); die Blutmenge wurde hierbei zu  $\frac{1}{13}$  des Körpergewichtes berechnet. Dieser Mann wog 88 kg. Weiters findet man im Fall 29 eine grosse Arsenmenge. Dieser zeigt am fünften Tage nach der Arsenzufuhr eine Arsenkonzentration von 0.0035 mg per

10 ccm Blut. Dies war die höchste festgestellte Konzentration. Die Person wog 52 kg. Umgerechnet auf die ganze Blutmasse sollten sich 1.400 mg Arsen im Blute befunden haben.

Vergleicht man diese Arsenwerte im Blute mit denen, die beispielsweise ALMKVIST und WELANDER nach der Injektion von Arseniger Säure erhalten haben, so ist es auffallend, dass deren Werte das mehrfache der bei meinen Untersuchungen gefundenen betragen. ALMKVIST und WELANDER vermuten auch, dass der grösste Teil des Arsens, welcher nicht ausgeschieden wurde, im Blute zirkuliere. Die beiden von ihnen angeführten Werte liegen approximativ auf die ganze Blutmasse berechnet bei ungefähr 85 und 188 mg Arsenige Säure (siehe Seite 62). Da in unseren Fällen mit einer Zufuhr von Arseniger Säure per os, wobei täglich ca 7.5 mg Arsenige Säure eingenommen wurden, die höchste Arsenmenge im Blute auf 1.479 mg geschätzt werden konnte, so beträgt dieser Wert nur einen geringen Bruchteil des von ALMKVIST und WELANDER erhaltenen. Die Erklärung hierfür kann indessen in dem Faktum zu suchen sein, dass diese Verfasser täglich grosse Dosen Arseniger Säure, nämlich 20 mg, injizierten und da dann die Organe mit Arsen gesättigt waren und sie also kein Arsen vom Blute mehr aufnehmen konnten und da weiters die Absonderungswege des Arsens eine relative Barriere für die Ausscheidung bildeten, so ist das Arsen in relativ grosser Menge im Blute verblieben. Wie man sieht, schwanken die Werte von ALMKVIST und WELANDER erheblich. Hier spielen wohl individuelle Einflüsse ihre Rolle, wenn auch in dem Falle mit dem höheren Werte etwas mehr Arseninjektionen gegeben wurden als in dem anderen. Die Verfasser erwähnen indessen nicht, zu welchem Zeitpunkt die Blutprobe im Verhältnis zur Injektionen genommen wurde, weshalb man auch nicht ausschliessen kann, dass dieser Zeitpunkt einen gewissen Einfluss auf die Grösse der Arsenwerte gehabt hat. Eine andere Möglichkeit für die Verschiebung der Arsenwerte liegt in dem Umstande, dass die Blutproben in den Fällen von ALMKVIST und WELANDER mittels »Schröpfung« erhalten wurden, wobei von Gefäss herrührende Verunreinigungen kaum vermieden werden können.

*Wie lange Zeit nach abgeschlossener Arsenzufuhr kann das Arsen im Blute nachgewiesen werden?*

Es wurden einige Versuche in der Absicht angestellt, um darüber Kenntnis zu erlangen, wie lange es dauert, bis die Arsenmenge im Blute auf solche Quantitäten gesunken ist, dass sie sich der Möglichkeit einer Bestimmung entziehen.

So erhielt eine gesunde nicht liegende Frau (E. O.) Liquor Arsenit. Kalie. in der gleichen Dosis wie bei allen vorhergegangenen Versuchen. Nach fünf Tagen betrug die Arsenkonzentration im Blute 0.0015 mg per 10 ccm. Es wurde mit der Arsenzufuhr ausgehört. Am dritten Tage danach konnten in 10 ccm Blut 0.0002 mg und am sechsten Tage 0.0000 mg festgestellt werden. Eine andere Frau (H. R.) erhielt Arsen unter den gleichen Voraussetzungen während acht Tagen. Bei ihr betrug da die Arsenmenge 0.0027 mg. Es wurde mit dem Arsen ausgesetzt. Blutproben wurden am dritten, vierten und siebenten Tage nachher entnommen und die Arsenmengen bei diesen resp. Zeitpunkten waren 0.0020, 0.0015, und 0.0003 mg in 10 ccm Blut. Bei einem Selbstversuch wurde nach einer Arsenzufuhr von 56 Tagen ausgesetzt. Die Arsenmenge betrug da 0.0012 mg in 10 ccm. Am dritten, fünften und siebenten Tage nachher betrugen die Arsenmenge in 10 ccm Blut 0.0009, 0.0003 und 0.0003 mg. Am neunten Tage konnte Arsen nicht mehr festgestellt werden.

Wenn man es wagen soll, aus diesen wenigen Versuchen einige Schlusssätze zu ziehen, so wäre dies, dass das Arsen nach einer längeren Zeit der Zufuhr nur während unbedeutend längerer Zeit im Blute nachgewiesen werden kann als nach kürzerer Arsenbehandlung. Dass die betreffende Zeit überhaupt länger wird kann so erklärt werden, dass ein grosser Teil der Organe des Körpers mit Arsen »gesättigt« ist. Diese Organe können später nach dem Aufhören der Arsenzufuhr Arsen an das Blut abgeben, von wo aus jenes auf verschiedene Wege ausgeschieden wird. Einige sichere denen Schlusssätze dürfte man indessen aus diesen Versuchen nicht ziehen können.

Zuletzt soll ein Beispiel angeführt werden, welches auf das Auftreten eines gewissen Grades von Insuffizienz in den Organen, welche Arsen ausscheiden, hinweist (siehe Fall 9). Ein 65 Jahre alter Mann wurde am  $\frac{9}{4}$  einer Hautkrankheit (Lichen plan. ruber) halber im Krankenhaus aufgenommen. Er erhielt ausser einer Salbenbehandlung Liquor Arsenit. Kalie. in folgender Dosierung. Während der Zeit vom  $\frac{9}{4}$  bis

$16/4$  erhielt er steigend 2 bis 4 Tropfen dreimal täglich. Darauf wurde die Dosis allmählich gesteigert und am  $20/4$  betrug sie 6 Tropfen dreimal täglich und am  $5/5$  8 Tropfen dreimal täglich. Am  $10/5$  zeigte der Patient im Gesichte und ganz besonders um die Augen ein Ödem, welches am darauffolgenden Tage zunahm. Mit dem Arsen wurde am  $10/5$  ausgesetzt. Das Blut wurde bei mehreren Gelegenheiten untersucht und zwar am  $13/4$ ,  $20/4$ ,  $9/5$ ,  $11/5$ ,  $16/5$ ,  $19/5$ ,  $21/5$ ,  $23/5$  und  $25/5$ . Die Arsenmenge betrug zu den resp. Zeitpunkten in 10 ccm Blut 0.0009 0.0011. 0.0018, 0.0068, 0.0056, 0.0032, 0.0021, 0.0003 und 0.0000 mg.

Dieser Patient hatte also am  $9/5$  trotz der Zufuhr relativ grosser Arsendosen eine Arsenmenge im Blut, die keineswegs höher liegt als jene, die an Personen, welche bedeutend kleinere Dosen erhalten hatten, gefunden wurde. Trotzdem trat ganz plötzlich ein Symptom von Intoleranz auf. Der Harn enthielt kein Albumin, weshalb man keine Ursache hat anzunehmen, dass sich das Ödem von einem Nierenleiden herleitet. Ausserdem verschwand es ein paar Tage nachdem mit der Zufuhr von Arsen ausgesetzt worden war, was auch dafür spricht, dass es sich um einen Fall von Arsenintoleranz gehandelt hat. Erstaunenerregend ist es, dass bei dieser Person eine Arsenintoleranz aufgetreten ist, trotzdem dass, wie schon erwähnt, die Arsenkonzentration im Blute keineswegs solche Werte erreichte, wie wir sie bei anderen Personen oft zu sehen bekommen haben. Bei der zuletzt, nämlich am Tage vor dem Auftreten des Ödems ausgeführten Untersuchung, betrug die Arsenmenge in 10 ccm Blut nur 0.0018 mg. Am Tage nach dem Auftreten des Ödems im Gesichte wurde dagegen eine Arsenmenge von 0.0068 mg in 10 ccm Blut erhalten. Während des Zeitpunktes vor dem Erscheinen des Ödems haben wahrscheinlich jene Organe, welche gewöhnlich mit dem Abtransport des Arsens im Organismus betraut sind, plötzlich diese Funktion nicht mehr länger ausführen können. Worauf nun diese Insuffizienz der Ausscheidungsorgane für das Arsen beruhen kann, ist schwer zu sagen. Indessen dürfte man schwerlich verneinen können, dass der Zustand der Haut für das Auftreten von Intoleranzsymptomen von gewisser Bedeutung gewesen ist. Unmittelbar vor dem Auftreten des Ödems war die Arsenmenge im Blut relativ niedrig, und trotz dieser geringen im Blute zirkulierenden Arsenmenge sind gleichwohl

Intoleranzsymptome aufgetreten. Wahrscheinlich beruht, wie schon gesagt, dies darauf, dass die die Ausscheidung besorgenden Organe die Arbeit, die Arsenmenge fortwährend auf diesem relativ so niedrigen Niveau zu erhalten, nicht mehr ausführen konnten. Wird der Arsengehalt im Blute über ein gewisse Grenze erhöht, muss man denken dass Intoleranzsymptome auftreten. Wenn man bedenkt, dass die Haut erheblich verändert war, so liegt es nahe an der Hand, die Hypothese aufzustellen, dass es das ungenügende Vermögen der Haut war, seine Funktion als Absonderer von Arsen auszuführen, welche der Anlass dazu war, dass das Vermögen anderer Organe diesen Stoff auszuschcheiden mit dem erwähnten Resultat als Folge überschritten wurde.

Wenn diese Vermutung richtig ist, dass nämlich die Hautkrankheit eine Ursache für das Auftreten der Arsenintoleranz, gewesen ist, auf dem ungenügenden Vermögen derselben Arsen abzuscheiden beruhend, so steht dies in bester Übereinstimmung mit den Untersuchungen, die gezeigt haben, dass Arsenpräparate von den ektodermalen Organen ausgeschieden werden (SCHIFF, SCHOLZ, BLOEMENDAHL, MOUNERAT u. a.). Andererseits erscheint es schon a priori verständlich, dass die Haut bei der Ausscheidung des Arsens durch dieselbe keine augenscheinlich aktive Rolle spielen kann, sondern man versteht den Verlauf dieses Ausscheidungsprozesses am ehesten so, dass Arsen in der Haut abgelagert wird und später allmählich, in gleichen Masse, wie sich die Epidermis abnützt, entfernt wird.

## KAP. VIII.

### Über das Vorkommen von Arsen im Blute nach Neosalvarsaninjektionen.

Die Untersuchungen, die bis jetzt über das Auftreten von Arsen im Blute nach verschiedener Art von Salvarsanpräparatinjektionen ausgeführt wurden, wurden im allgemeinen so gemacht, dass nur eine Blutprobe in irgendeinem Zeitpunkt nach der Injektion genommen wurde. Aus diesen einzelnen Untersuchungen bekommt man keine Vorstellung vom Verlaufe der Arsenkurve im Blute nach der Injektion. Im allgemeinen hat man aus diesen Untersuchungen nur Kenntnis erhal-



ten wollen, ob Arsen im Blute bei den entsprechenden Gelegenheiten vorkommt oder nicht, weshalb oft nur mehr oder weniger qualitative Arsenbestimmungsmethoden, vor allem Farbenreaktionen (ABELIN, RIEBES, TREUPEL u. a.) zur Verwendung gelangten. Wie schon erwähnt, gibt es jedoch einige Ausnahmen von dieser Regel. So wurden an Menschen quantitative Arsenbestimmungen von BENEDICT, ADLER, MYERS, MEHRTENS (2) WILCOX und WEBSTER ausgeführt. Von diesen hat nur MEHRTENS wiederholte Untersuchungen des Blutes nach der Injektion ausgeführt. Der Übersicht halber sollen hier die verschiedenen Arsenmengen, die diese Verfasser im Blute gefunden haben, angegeben werden. BENEDICT fand 15—45 Minuten nach der intravenösen Injektion von 0.4 gr Salvarsan eine zwischen 0.04 und 0.1 mg schwankende Arsenmenge in 20 ccm Blut. ADLER erhielt eine Stunde nach der Injektion von 0.6 gr Salvarsan im Mittel eine Arsenmenge, die 0.32 mg Arseniger Säure per 100 ccm entspricht. MYERS fand in der gleichen Blutmenge eine Stunde nach der Injektion von 0.5 gr. 0.022 mg Arsen und eine Stunde nach der Injektion von 0.9 gr Neosalvarsan 0.072 mg Arsen. MEHRTENS erhielt 5, 15 und 30 Minuten nach der Injektion von 0.60 gr sphenamin resp. 0.97, 0.48 und 0.18, sowie 1, 4, 12, 24 und 48 Stunden nach der Injektion 0.077, 0.038, 0.009 und 0.000 mg Arsen pr 100 ccm Blut und WILCOX und WEBSTER fanden in der gleichen Menge Blut eine Stunde nach der Injektion von 0.6 gr Salvarsan 0.5 und 0.33 mg Arsen.

Die Untersuchungen, über die im folgenden berichtet werden soll, wurden an Patienten ausgeführt, welche auf Grund verschiedener Krankheiten, die im allgemeinen auf das Centralnervensystem lokalisiert waren, mit Neosalvarsan behandelt wurden. Das Präparat ist in 5 bis 10 ccm destilliertem Wasser gelöst und intravenös injiziert worden. Da die Blutproben im allgemeinen nicht unmittelbar nach der Entnahme bearbeitet werden konnten, war es von grosser Bedeutung, darauf zu achten, dass diese während der Aufbewahrung nicht Gelegenheit hatten, Arsen aus dem Glase aufzunehmen. Sie wurden deshalb in Gefässen aus Jena-Glas, welche längere Zeit unter der Einwirkung von Chromschwefelsäure gestanden sind, aufbewahrt. Bei der Einführung der Blutproben in die Gefässe wurde ein paar ccm Salpetersäure zugesetzt, was u. a. das Überführen der Proben von den Aufbewahrungsgefässen

in die Verbrennungskolben bedeutend erleichterte. Um eine weitgehende Garantie dafür zu erhalten, dass von den Gefässen (trotz der Vorsichtsmassnahmen) kein Arsen in die Blutproben gelangt, habe ich bei zwei Gelegenheiten mit Salpetersäure versetztes Blut während zwei resp. vier Monaten im Gefässe stehen gelassen. In keinem der beiden Fälle konnte Arsen mit der verwendeten Methode nachgewiesen werden. Ob den Blutproben mit den verschiedenen zur Verwendung gelangten Spritzen Arsen zugeführt werden konnte, entzieht sich der Möglichkeit einer Kontrolle. Aber mit Rücksicht darauf, dass bei der ziemlich grossen Anzahl von Untersuchungen, die ausgeführt wurden um darüber Kenntnis zu erlangen, ob Arsen unter normalen Verhältnissen im Blute vorkommen kann, kein Arsen gefunden wurde, glaube ich einen ziemlich grossen Grad von Wahrscheinlichkeit dafür erhalten zu haben, dass eine solche Fehlerquelle praktisch genommen keine Rolle gespielt haben kann.

Was die injizierte Neosalvarsanmenge betrifft, so war die gesamte Menge bei den verschiedenen Patienten im allgemeinen dieselbe, nämlich 3.15 gr. Diese wurde derart verteilt, dass mit einer Woche Zwischenraum das erstemal 0.30 gr, das zweitemal 0.45 gr und darauf jedesmal 0.60 gr injiziert wurden. Abweichungen von dieser Regel sind gleichwohl vorgekommen (siehe die resp. Journale).

Aus nahe an der Hand liegenden Gründen ist es unmöglich gewesen, von jedem Patienten nach jeder einzelnen Injektion dicht aufeinander folgende Bestimmungen zu erhalten. Oft hat nur eine Untersuchung nach jeder Injektion ausgeführt werden können, ein anderesmal wiederum keine. In anderen Fällen wiederum ist es möglich gewesen, wiederholte Blutproben zu erhalten bevor eine neue Injektion vorgenommen wurde.

Bevor ich dazu übergehe, über die Resultate der Arsenuntersuchungen zu berichten, welche während der Neosalvarsaninjektionen unmittelbar folgenden Tage ausgeführt wurden, will ich hier unten zunächst einige Arsenwerte im Blute anführen, die während der den Injektionen folgenden Stunden erhalten wurden. Aus praktischen Gründen sind allerdings nur eine unbedeutende Anzahl solcher Untersuchungen ausgeführt worden. Die erhaltenen Werte zeigen indessen untereinander ziemlich gute Übereinstimmung, weshalb man aus ihnen gewisse Schlussätze dürfte ziehen können.

In der ersten Tabelle werden bei einem Selbstversuch erhaltene Arsenwerte angeführt. Dieser wurde auf die Weise ausgeführt, dass mit einer Woche Zwischenraum jedesmal eine Neosalvarsandosin von 0.60 gr injiziert wurde. Während der nächsten Stunden zeigt das Blut folgende Arsenwerte, ausgedrückt in mg per 10 ccm.

Tab. 5.

Zeit nach der Injektion in Stunden		$\frac{1}{2}$	1	2	4	6
Arsenmengen in mg per 10 ccm.	Nach d. ersten Inj.	0.160	0.120	0.082	0.042	0.022
	Nach d. zweiten inj.	0.190	0.148	0.097	0.062	0.032

Weiters gab es Gelegenheit, gewisse Patienten auf ähnliche Art zu untersuchen. Es waren dies Fall 63 und 64, beide an Lues cerebrospinalis leidend, sowie der Fall 15, an ysteria leidend. Bei diesen Untersuchungen hat indessen eine Reihe von Neosalvarsaninjektionen vorher stattgefunden, nämlich im Fall 63 4 Injektionen (0.15, 0.30, 0.45 und 0.60 gr), im Fall 64 3 Injektionen (0.30, 0.45 und 0.60 gr), sowie im Fall 15 ebenfalls 4 Injektionen (0.30, 0.45, 0.60 und 0.60 gr). In der untenstehenden Tabelle werden die in diesen Fällen im Blute gefunden Arsenwerte angeführt.

Tab. 6.

Zeit nach der Injektion in Stunden	1	6	12	18
Fall 15				
Arsenwerte. Mg. per 10 ccm. . . .	0.190			0.0116
Fall 63				
Arsenwerte. » » » » . . . .	0.204	0.073	0.0092	
Fall 64				
Arsenwerte. » » » » . . . .	0.216	0.028	0.0097	

Wie sich aus dem Abschnitt »Methodik« ergibt, hat es sich gezeigt, dass die Arsenmenge, die ich mit dieser Methode im Neosalvarsanpräparat nachweisen konnte, nicht die angegebene erreicht, sondern dass sie etwas niedriger, ungefähr bei 19.3 % anstatt bei der angegebenen von 20.1 % liegt. Nach dieser Bestimmung der Arsenmenge im Neosalvarsanpräparat soll die in 0.60 gr Neosalvarsan enthaltene Arsenmenge 115.8 mg, d. h. 4.8 mg weniger als die angegebene betragen.

Wendet man sich zuerst der Tabelle zu, die den Selbstver-

such wiedergibt, bei dem also vorher keine Salvarsanpräparate injiziert worden sind, so findet man, dass die Arsenmenge im Blute  $\frac{1}{2}$  Stunde nach der ersten Injektion 0.160 mg per 10 ccm und nach der zweiten 0.190 mg per 10 ccm beträgt. Wird auf die Gesamtblutmenge als  $\frac{1}{13}$  des Körpergewichtes, welches damals 67 kg betrug, umgerechnet, so sollte die ganze Blutmasse unter der Voraussetzung, dass das Neosalvarsan im ganzen Blute gleich verteilt war, bei diesen Untersuchungen resp. 82.4 und 97.85 mg Arsen enthalten haben oder mit anderen Worten, der grösste Teil des Arsens soll sich bei dieser Gelegenheit im Blute befunden haben. Während der nächsten darauf folgenden Stunden fällt die Arsenmenge im Blute mit grosser Geschwindigkeit und erreicht nach dem gleichen Prinzipie umgerechnet, sechs Stunden nach der ersten und zweiten Injektion resp. 11.33 und 16.48 mg.

Aus der Tabelle ergibt sich, dass die Arsenmengen zur gleichen Zeit nach der zweiten Injektion regelmässig etwas höher liegen als nach der ersten. Man könnte ja Anlass haben, anzunehmen, dass dies auf zufällige Ursachen beruhe, aber andererseits weisen die späteren angeführten Untersuchungen in dieselbe Richtung, weshalb man nicht verneinen kann, dass die Erklärung dieser Erscheinung nicht auf einen Zufall zu beziehen ist. Erstens hat man keinen Anlass anzunehmen, dass das Arsen, welches aus dem Blute verschwindet, deshalb auch aus dem Organismus verschwindet, sondern es befindet sich die grössere Menge desselben mit grosser Sicherheit noch im Körper. Aus den Untersuchungen mehrerer verschiedenen Forscher geht nämlich hervor, dass die Arsenmenge, die mit dem Harn nach der Injektion von Salvarsanpräparaten ausgeschieden wird, nur relativ geringe Werte per Tag erreicht. So findet ULLMANN nach einer Injektion von 0.5 gr Salvarsan in der Harntagesmenge höchstens 6.1 mg Arsen und FISCHER und HOPPE erhielten nach 0.6 gr Salvarsan nur 5.6 mg Arsen in der Tagesquantität. DURET findet, dass die höchste Arsenmenge im Harn nach der Injektion einer so grossen Dosis wie 0.90 gr Novoarsenobenzol nur 12 mg erreicht. Aus diesen untereinander in dieser Hinsicht ziemlich übereinstimmenden Untersuchungen ergibt sich, dass nur ein verhältnismässig kleiner Teil des Arsens während der Injektion unmittelbar folgenden Zeit durch den Harn ausgeschieden wird. Allerdings gibt es auch andere Wege für die Ausscheidung der

Salvarsanpräparate, so vor allem den Kot. Indessen erreichen die summierten auf diesen anderen als den Harnwegen ausgeschiedenen Arsenmengen während der ersten Zeit auch nur einen geringen Bruchteil der injizierten Arsenmengen, weshalb man keine Ursache hat anzunehmen, dass der rasche Fall der Arsenwerte im Blute während der ersten Stunden nach der Injektion im kausalen Zusammenhang mit diesen Ausscheidungswegen stehe. Da dass Arsen also nicht vom Körper ausgeschieden wird und es gleichwohl aus dem Blute verschwindet, so beruht dies sicherlich darauf, dass die Salvarsanpräparate in den Geweben abgelagert werden und auf diese Weise allmählich aus der Blutbahn verschwinden. Aus den Untersuchungen von ULLMANN, BERGMANN, MC INTOSH und FILDES u. a. (siehe S. 22 u. f.) ist wohl bekannt, dass sich Arsen nach der Injektion von Salvarsanpräparaten in gewissen Organen, so vor allem in der Leber und den Nieren ablagert und dass es in diesen noch lange Zeit (Monate bei Tieren) nach der Zufuhr der Salvarsanpräparate nachgewiesen werden kann. Dass die epithelialen Organe an der Ausscheidung des Arsens nach Salvarsaninjektionen teilnehmen, ist, wie auf Seite 53 erwähnt ist, von FRENKEL-HEIDEN und NAVASSART dargelegt. Man hat nach dieses also *die rasche Verminderung des Arsens im Blute während der ersten Stunden nach der Injektion damit zu erklären, dass dieser Stoff besonders in den parenchymatösen Organen abgelagert wird, und wahrscheinlich auch in den Schleimhäuten und Hautepithelien.*

Was nun die Erscheinung betrifft, dass das Arsen im Blute nach der zweiten Neosalvarsaninjektion zu homologen Zeiten regelmässig höhere Werte zeigt als nach der ersten, so hat man, wenn keine Zufälligkeiten miteingespielt haben, diese ehestens auf folgende Weise zu erklären. Nach der ersten Neosalvarsaninjektion hat sich der grössere Teil des fraglichen Stoffes schon nach kurzer Zeit in den Geweben des Körper abgelagert, wovon er dann langsam entfernt wird um allmählich durch die verschiedenen Ausscheidungswege aus dem Körper ausgeschieden zu werden. Bei der Gelegenheit jedoch, da die zweite Injektion erfolgte, befand sich in den Organen immer noch eine kleinere oder grössere Menge Neosalvarsan oder dessen im Organismus entstandenen Derivate. Bei der Gelegenheit, wenn eine neue Injektion gemacht wird, ist also wahrscheinlich eine gewisse Sättigung der Organe mit Sal-



varsanpräparaten vorhanden und haben die Organe es dann nicht mehr so leicht, Salvarsanpräparate mit derselben Geschwindigkeit aufzunehmen als dies bei der zuerst vorgenommenen Injektion der Fall gewesen ist. Aus diesem Grunde wird auch das Blut nach der zweiten Injektion vom fraglichen Stoffe nicht mit derselben Geschwindigkeit befreit wie nach der ersten. In diesem Verhalten hat man wahrscheinlich die Ursache zu suchen, weshalb die Arsenmengen im Blute nach den beiden Injektionen Verschiedenheiten aufweisen.

Eine gewisse Stütze für die aufgeworfene Vermutung, dass die Sättigung der Organe mit dem injizierten Stoffe die Ursache für den höheren Arsengehalt des Blutes nach später als nach früher ausgeführten Injektionen sei, bekommt man in den Fällen, wo mehrere Injektionen vorangegangen sind. Allerdings gilt bei diesen, dass die beiden Fälle 63 und 64 (Tab. 6) an Syphilissymptomen des Centralnervensystems litten und hierfür mit Medikamenten behandelt wurden, und dass man also die Einwendung machen kann, dass sich der Organismus frischer und kranker Personen Neosalvarsan gegenüber keineswegs gleich zu verhalten braucht. Hierzu kann jedoch bemerkt werden, dass der Fall 15 für Hysterie behandelt wurde, also eine Krankheit, bei der man keine begründete Ursache hat anzunehmen, dass sie den Organismus hinsichtlich seines Verhaltens gegen Salvarsanpräparate wird beeinflussen können welchen Grund man eher in den beiden andern Fällen anführen könnte.

Bei der Beurteilung der im Blute vorhandenen Arsenkonzentration muss man in Betracht ziehen, dass diese bei intravenösen Neosalvarsaninjektionen in ziemlich intimen Verhältnisse zur Blutmenge stehen muss, sodass die Arsenkonzentration zumindestens unmittelbar nach der Injektion bei einer Person mit grösserer Blutmenge nicht so hohe Werte erreichen kann als bei einer Person mit geringerer Blutmenge.

Wenn wir in der Tabelle 6 die Fälle 15, 63 und 64, welche resp. 67.2, 53 und 65.5 kg wogen, betrachten, so finden wir dass die Arsenkonzentration im Blute, eine Stunde nach der Injektion von in allen Fällen 0.60 gr Neosalvarsan, keineswegs in dem Falle mit dem geringsten Körpergewicht, also auch mit der geringsten Blutmasse die höchste ist. In diesem Falle erreichte die Arsenmenge in 10 ccm nämlich 0.204 mg, während sie im Falle 64 0.216 mg betrug. In diesem letzteren

Falle wurde ausserdem früher eine kleinere Neosalvarsandosis injiziert als im Fall 63, weshalb man die Erklärung für die höhere Arsenmenge nicht in einer vorhergegangenen grösseren Salvarsandosierung suchen kann, sondern man muss mit unbe-

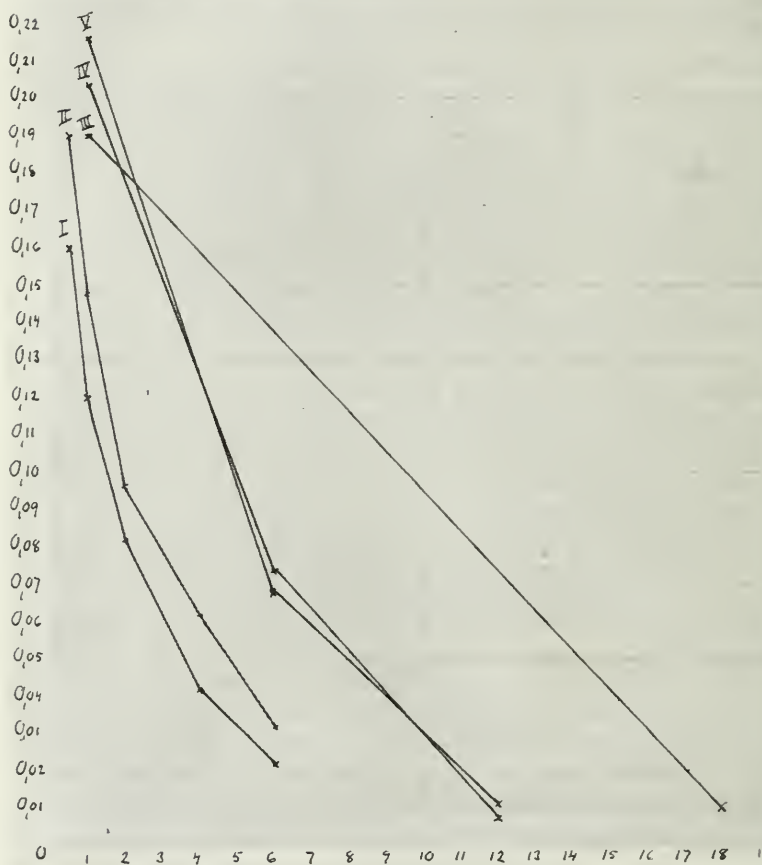


Fig. 13. Graphische Darstellung der Arsenmenge im Blute während der unmittelbar auf die Neosalvarsaninjektion folgenden Stunden im Selbstversuch, (I und II) sowie im Falle 15 (III), 63 (IV) und 64 (V). Die Ordinate gibt die Arsenmenge in mg per 10 ccm und die Abszisse die Anzahl Stunden nach der Injektion an.

kannten individuellen Faktoren rechnen. Diese üben während der Stunden die dem Organismus zwischen der Injektion und der Entnahme der Blutprobe zu Verfügung gestanden sind einen Einfluss auf die Arsenmenge im Blute aus. Wenn man versucht, die totale im Blute zirkulierende Arsenmenge aus

dem Körpergewicht zu berechnen, so erhält man in diesen Fällen (63 und 64) resp. 83.23 und 108.86 mg. also im letzteren Falle den allergrössten Teil der in dem injizierten Neosalvarsan enthaltenen Arsenmenge. Dass diese grosse Arsenquantität im Blute später rasch gesunken ist, ergibt sich aus der Tabelle. Nach zwölf Stunden betrug sie auf die Totalblutmenge berechnet 4.89 mg.

Aus die Kurven, Fig. 13, ist klar ersichtlich, mit wie grosser Geschwindigkeit die Arsenmenge im Blute nach der Injektion von Neosalvarsan sinkt. Nach diesen Untersuchungen zu urteilen *scheint die im Blute zirkulierende Arsenmenge schon nach den ersten zwölf Stunden nur mehr einige wenige Prozente der injizierten zu betragen.* Danach setzt ein bedeutend langsames Herabsinken der Arsenkurve ein, was sich aus den folgenden Untersuchungen ergeben wird.

#### **Das Vorkommen von Arsen im Blute an den auf die Injektionen folgenden Tage.**

Wie bereits erwähnt wurde und wie aus den Journalen hervorgeht, sind die Injektionen im allgemeinen mit einem Zwischenraum von 7 Tagen vorgenommen worden. Hievon gibt es jedoch gewisse Ausnahmen, nämlich in den Fällen 26, 30, 62, 66, 73 und 74. Im Falle 62 sind zwischen der fünften und sechsten Injektion 17 Tage und im Falle 73 zwischen der vierten und fünften 14 Tage verflossen. Zwischen der ersten und zweiten Injektion sind im Falle 30 und 74 8 Tage und im Falle 26 6 Tage, sowie schliesslich im Falle 66 zwischen den Injektionen 2—3 und 3—4 8 Tage vergangen. Mit Ausnahme der Fälle 62 und 73 hat also die Verschiebung in der Zeit mit Bezug auf die Injektionen nicht mehr als einen Tag betragen, d. h. sie sind entweder am sechsten oder achten Tage nach der vorhergehenden Injektion ausgeführt worden. Da indessen, wie sich später aus den Tabellen ergeben wird, die Arsenmenge zu dieser Zeit entweder mit der verwendeten Methode nicht nachweisbar gewesen ist oder auch nur eine sehr geringe Menge betragen hat und da hingegen die Arsenquantität im Blute am ersten Tage nach der Injektion verhältnismässig höhere Werte erreicht hat, so dürfte diese Unregelmässigkeit hinsichtlich der Injektionszeit in der Meinung keine Rolle spielen, dass beispielsweise eine frühere Injektion einen Arsenwert geben könnte, der mit den Werten der anderen Untersuchungen verglichen, auffällig höher zu liegen kom-

men sollte. Auch eine Verschiebung um einen Tag in der anderen Richtung dürfte keine auffällige Verschiebung der Arsenwerte hervorrufen können. Diese Annahme dürfte man indessen nicht machen können, wenn es sich um so lange Zeitintervalle wie 14 oder 17 Tage handelt, sondern man hat hierbei Anlass zu vermuten, dass die gefundenen Arsenmengen im Blute von jenen abweichen, die man unter der Voraussetzung, dass die Injektionen nur mit einem Zwischenraum von 7 Tagen vorgenommen worden wären, gefunden hätte.

Es hat sich indessen bei den Untersuchungen gezeigt, dass die individuellen Variationen in Bezug auf die Arsenmengen im Blute zu gleichen Zeitpunkten nach den resp. Injektionen gross gewesen sind. Im Falle 62 gibt es einen Wert am 9-ten Tage nach der 6-ten Injektion, aber keinen Vergleichswert. Der im Fall 73 nach fünfter Injektion gefundene Arsenwert liegt bedeutend niedriger als der in einem anderen Fall (nämlich 72) gefundene und dürfte diese Verschiedenheit ausser auf individuellen Faktoren, möglicherweise auch darauf beruhen, dass zwischen den beiden Injektionen beim Fall 73 eine längere Zeit verflossen ist.

Untenstehende Tabellen beziehen sich auf Patienten, welche Neosalvarsaninjektionen mit allgemeinen einer Woche Zwischenraum erhalten haben (siehe indessen oben). Von diesen litt der Patient 15 an Hysterie, er wurde jedoch unter dem Verdachte an Sclerosis disseminata mit Neosalvarsan behandelt. Fall 26 litt an Infantil hemiplegi + Sclerosis disseminata und Fall 30 an Sclerosis disseminata. Alle anderen Fälle warenluetisch infiziert und wurden auf Luessymptome des Centralnervensystems behandelt. Eine Ausnahme bildete Fall 74, der keine Symptome seiner Krankheit zeigte. Von diesenluetisch infizierten litt Fall 66 ausserdem an Tuberculosis pulmonum und lag während seines Krankenhausaufenthaltes mit einer Temperatur von 37 bis 38 Graden und mitunter darüber. Fall 62 zeigte im allgemeinen afebrile Temperatur, die doch gewisse Unregelmässigkeiten aufwies und Fall 63 hatte im allgemeinen afebrile Temperatur, die jedoch bei einzelnen Gelegenheiten emporstieg. Fall 66 zeigte während seines Krankenhausaufenthaltes ausserdem auf Colit deutende Symptome.

Man kann sich die Frage stellen, ob es richtig ist, aus diesen Untersuchungen an Patienten, die ein in den allgemeinen Stoffwechsel des Körpers so eingreifendes Symptom, wie er-

höhte Temperatur aufwiesen, allgemeine Schlüsse hinsichtlich des Verlaufes der Arsenkurve im Blute zu ziehen. Ganz besonders gilt dies für Fall 66, der an Tuberculosis pulmonum litt. Um indessen einen Überblick zu erhalten, wie sich das Arsen in jedem einzelnen Falle verhalten hat, wird hier unten jeder Fall für sich angeführt. Aus den Tabellen ergibt sich zu welchen Zeiten nach den resp. Injektionen die Blutproben genommen wurden und weiters findet man Angaben über die Arsenmenge ausgedrückt in mg per 10 cem Blut.

Tab. 7.

Patient Nr. 241/19.

Probenahme. Anzahl Tage nach der Injektion.	Neosalvarsan				
	0.30	0.45	0.60	0.60	0.60
1. . . . .	0.0027	0.0037	—	—	—
2. . . . .	0.0000	0.0009	—	0.0043	—
3. . . . .	0.0000	0.0000	0.0006	—	—
4. . . . .	0.0000	—	—	—	—
5. . . . .	—	—	—	—	0.0012
6. . . . .	—	—	—	0.0004	—
7. . . . .	—	—	—	0.0000	0.0008
8. . . . .	—	—	—	—	0.0000

Fall 15. Mann, Gewicht 67.2 kg. Diagn.: Hysteria.

Tab. 8.

Patient Nr. 394/19.

Probenahme. Anzahl Tage nach der Injektion.	Neosalvarsan			
	0.30	0.45	0.60	0.60
1. . . . .	0.0030	0.0039	—	—
2. . . . .	0.0003	—	—	—
3. . . . .	0.0000	0.0003	—	—
4. . . . .	—	—	0.0009	0.0015
5. . . . .	—	0.0000	0.0003	—
6. . . . .	—	—	—	—
7. . . . .	—	—	—	0.0003

Fall 26. Mann, Gewicht 61 kg. Diagn.: Hemiplegia infantil — Sclerosis disseminata.



Tab. 9.

Patient Nr. 862 19 .

Probenahme. Anzahl Tage nach der Injektion.	N e o s a l v a r s a n				
	0.30	0.45	0.60	0.60	0.60
1 . . . . .	—	—	—	—	—
2 . . . . .	—	—	—	0.0036	0.0047
3 . . . . .	0.0000	—	—	—	—
4 . . . . .	—	0.0000	—	—	—
5 . . . . .	—	—	—	—	—
6 . . . . .	—	0.0000	—	—	0.0018
7 . . . . .	—	—	0.0000	—	—

Fall 30. Mann, Gewicht 52.5 kg. Diagn.: Sclerosis disseminata.

Tab. 10.

Patient Nr. 1303 19.

Probenahme. Anzahl Tage nach der Injektion.	N e o s a l v a r s a n				
	0.30	0.45	0.60	0.60	0.60
1 . . . . .	—	—	0.0130	—	0.0190
2 . . . . .	—	—	—	0.0043	—
3 . . . . .	—	—	—	—	—
4 . . . . .	—	—	—	0.0029	—
5 . . . . .	—	—	0.0017	—	—
6 . . . . .	—	—	—	0.0004	0.0017
7 . . . . .	—	—	—	—	—
8 . . . . .	—	—	—	—	0.0003

Fall 61. Weib. Gewicht 61.9 kg. Diagn.: Lues cerebrospinalis.

Tab. 11.

Patient Nr. 1057/19.

Probenahme. Anzahl Tage nach der Injektion.	N e o s a l v a r s a n					
	0.15	0.30	0.45	0.60	0.60	0.60
1 . . . . .	—	—	—	—	—	—
2 . . . . .	—	—	—	—	—	—
3 . . . . .	0.0001	—	—	—	—	—
4 . . . . .	—	0.0000	0.0006	0.0027	0.0036	—
5 . . . . .	—	—	—	—	—	—
6 . . . . .	—	—	—	—	—	—
7 . . . . .	—	—	—	—	0.0007	—
8 . . . . .	—	—	—	—	—	—
9 . . . . .	—	—	—	—	0.0000	0.0008

Fall 62. Mann. Gewicht 59 kg. Diagn.: Lues cerebrospinalis.

Tab. 12.

Patient Nr. 1088/19.

Probenahme. Anzahl Tage nach der Injektion.	N e o s a l v a r s a n						
	0.15	0.30	0.45	0.60	0.60	0.60	0.60
1 . . . . .	0.0000	0.0023	—	—	—	0.0080	0.0130
2 . . . . .	0.0001	0.0002	0.0004	0.0032	0.0030	—	0.0072
3 . . . . .	—	—	—	—	—	—	—
4 . . . . .	—	—	—	0.0019	0.0037	0.0062	—
5 . . . . .	—	—	—	—	—	—	—
6 . . . . .	—	—	—	0.0000	0.0006	0.0012	—

Fall 63. Mann. Gewicht. 55 kg. Diagn.: Lues cerebrospinalis.

Tab. 13.

Patient Nr. 1185 19.

Probenahme. Anzahl Tage nach der Injektion.	N e o s a l v a r s a n				
	0.30	0.45	0.60	0.60	0.60
1 . . . . .	0.0001	—	—	—	—
2 . . . . .	—	—	0.0040	—	—
3 . . . . .	—	—	0.0008	0.0012	—
4 . . . . .	—	—	0.0000	—	—
5 . . . . .	—	—	0.0000	—	—
6 . . . . .	—	—	0.0000	0.0008	—
7 . . . . .	—	—	—	0.0003	0.0008

Fall 64. Mann. Gewicht 61.4 kg. Diagn.: Lues cerebrospinalis.

Tab. 14.

Patient Nr. 613 19.

Probenahme. Anzahl Tage Nach der Injektion.	N e o s a l v a r s a n				
	0.30	0.45	0.60	0.60	0.60
1 . . . . .	—	—	0.0086	—	—
2 . . . . .	0.0020	—	—	—	—
3 . . . . .	0.0000	—	—	—	0.0018
4 . . . . .	0.0000	—	—	—	0.0004
5 . . . . .	—	—	—	—	0.0000

Fall 65. Mann. Gewicht 56 kg. Diagn.: Lues cerebrospinalis.

Tab. 15.

Patient Nr 422/20.

Probenahme. Anzahl Tage Nach der Injektion.	N e o s a l v a r s a n				
	0.30	0.45	0.60	0.60	0.60
1 . . . . .	—	—	—	—	—
2 . . . . .	—	—	—	—	—
3 . . . . .	0.0000	0.0000	0.0007	0.0017	0.0028

Fall 66. Mann. Gewicht 56 kg. Diagn.: Lues cerebrospinalis.

**Tab. 16.**  
Patient Nr. 43.20.

Probenahme. Anzahl Tage nach der Injektion.	N e o s a l v a r s a n						
	0.30	0.45	0.60	0.60	0.60	0.50	0.60
1 . . . . .	0.0004	0.0023	0.0064	0.0110	0.0145	0.0350	—
2 . . . . .	—	—	—	—	—	—	0.0082
3 . . . . .	—	—	0.0031	0.0063	0.0071	—	—
4 . . . . .	—	—	—	—	—	—	—
5 . . . . .	—	—	0.0001	—	0.0042	—	—
6 . . . . .	—	—	—	—	—	—	—
7 . . . . .	—	—	—	—	0.0022	0.0031	—
8 . . . . .	—	—	—	—	—	—	—
9 . . . . .	—	—	—	—	—	—	0.0009

Fall 72. Weib. Gewicht 39.5 kg. Diagn.: Tabes dorsalis.

**Tab. 17.**  
Patient Nr. 521.19.

Probenahme. Anzahl Tage nach der Injektion.	N e o s a l v a r s a n				
	0.60	0.60	0.60	0.60	0.60
1 . . . . .	—	—	—	—	—
2 . . . . .	—	—	—	—	0.0041

Fall 73. Mann. Gewicht. 62 kg. Diagn.: Paralys. general.

**Tab. 18.**  
Patient Nr. 4.19.

Probenahme. Anzahl Tage nach der Injektion.	N e o s a l v a r s a n				
	0.60	0.60	0.60	0.60	0.60
1 . . . . .	0.0070	0.0078	0.0076	0.0158	0.0230

Fall 74. Mann. Gewicht 62.1 kg. Diagn.: Syphilis.

Was den Wert von 0.0001 mg betrifft, so liegt dieser, wie schon früher erwähnt, innerhalb der Fehlergrenze der Methode. Wie auch schon hervorgehoben wurde, gilt dies indessen nicht für den Wert von 0.0002 mg und darüber. Wie aus der Tab. 19 hervorgeht hat, nach der intravenösen Injektion von 0.15 mg Neosalvarsan Arsen im Blute in mit der Methode sicher bestimmbarer Menge im Falle 63 an keinem der ersten zwei Tage und im Falle 62 an keinem der ersten drei Tage nach der Injektion nachgewiesen werden können. Bei den Untersuchungen, die nach einer Injektion von 0.30 gr Neosalvarsan ausgeführt wurden, konnte dagegen am ersten Tage<sup>1</sup> nach derselben in 10 cem Blut eine zwischen 0.0001 und 0.0030 mg schwankende Arsenmenge nachgewiesen werden. Der Mittelwert von fünf Untersuchungen betrug 0.0017 mg. Am zweiten Tage nach der Injektion wechselten die Arsenmengen zwischen 0.0000 und 0.0020; sie waren also durchwegs niedriger als am ersten Tage nach der Injektion. Der Mittelwert dieser (4 Untersuchungen) betrug 0.0006 mg. Am dritten und vierten Tage konnte in den untersuchten Fällen kein Arsen festgestellt werden.

Wenden wir uns nun den Untersuchungen zu, die am ersten Tage nach der Injektion von 0.45 mg Neosalvarsan ausgeführt wurden, so finden wir *dass die Arsenmengen bei 2 von 3 ausgeführten Untersuchungen höher liegen als irgend ein am ersten Tag nach der Injektion von 0.30 gr Neosalvarsan erhaltener Wert und dass der niedrigste gefundene Arsenwert den niedrigsten nach der vorhergehenden Injektion erhaltenen bedeutend übersteigt*. Die Werte schwanken zwischen 0.0023 und 0.0039; der Mittelwert (3 Untersuchungen) = 0.0033 mg. Am zweiten Tage nach der Injektion sind nur zwei Untersuchungen ausgeführt worden. Diese ergaben resp. 0.0004 und 0.0009 mg Arsen; der Mittelwert = 0.0007 mg. Am dritten Tage nach der Injektion (drei Untersuchungen) wies ein Fall eine Arsenmenge von 0.0003 mg auf, während in den beiden anderen Fällen kein Arsen im Blute nachgewiesen werden konnte; Mittelwert = (drei Untersuchungen) 0.0001 mg. Am folgenden Tage, also am vierten nach der Injektion, wurden in einem Fall 0.0006 mg und in einem 0.0000 mg Arsen gefunden; Mittelwert (zwei Untersuchungen) = 0.0003 mg. Nach

Mit dem ersten Tage werden immer 24 Stunden nach der Injektion, mit dem zweiten 48 Stunden nach der Injektion u. s. w. gemeint.



dieser Zeit konnte im Zusammenhang mit genannter Injektion keine Arsen mehr nachgewiesen werden. Nach einer Injektion von 0.30 gr Neosalvarsan konnte also am dritten und vierten Tage nachher bei sieben Untersuchungen kein Arsen im Blute mehr nachgewiesen werden, während bei fünf Untersuchungen die zur gleichen Zeit nach einer Injektion von 0.45 gr Neosalvarsan ausgeführt wurden in zwei Fällen Arsen in bestimmten Mengen (nämlich 0.0003 und 0.0006 mg in den verschiedenen Fällen) festgestellt werden konnte.

Nachdem die Patienten 0.45 gr Neosalvarsan erhalten haben, sind regelmässig Dosen von 0.60 gr zur Verwendung gelangt und sind diese später nie überschritten worden. Nach dem Verlaufe von einem Tage findet man nach der ersten Injektion einer solchen Dosis bei vier ausgeführten Untersuchungen zwischen 0.0130 und 0.0064 mg variierende Werte. Diese übertreffen in der Regel die zur gleichen Zeit nach der Injektion von 0.45 gr gefunden. Der Mittelwert der vier Untersuchungen ist 0.0087 mg. Am folgenden Tage liegen die Werte bedeutend niedriger, nämlich bei zwei Untersuchungen zwischen 0.0032 und 0.0040 mg; Mittelwert = 0.0036 mg. Am dritten Tage liegen die Werte zwischen 0.0008 und 0.0031 Mittelwert (vier Untersuchungen) = 0.0013; am vierten zwischen 0.0000 und 0.0027, Mittelwert (vier Untersuchungen) = 0.0014; am fünften Tage zwischen 0.0000 und 0.0017, Mittelwert (vier Untersuchungen) = 0.0005 mg; am sechsten Tage (zwei Untersuchungen) bei 0.0000 und am siebenten Tage ebenfalls bei 0.0000 bei einer ausgeführten Untersuchung.

Nach der zweiten Injektion von 0.60 gr Neosalvarsan liegen die Werte am ersten Tage (zwei Untersuchungen) zwischen 0.0078 und 0.0110, Mittelwert = 0.0094; am zweiten Tage (vier Untersuchungen) zwischen 0.0030 und 0.0043, Mittelwert 0.0038; am dritten Tage (drei Untersuchungen) zwischen 0.0012 und 0.0063; Mittelwert = 0.0031; am vierten Tage (fünf Untersuchungen) zwischen 0.0009 und 0.0037; am fünften Tage bei einer ausgeführten Bestimmung bei 0.0023, am sechsten Tage (vier Untersuchungen) liegen die Werte zwischen 0.0004 und 0.0008, Mittelwert = 0.0006 mg; am siebenten Tage (vier Untersuchungen) zwischen 0.0000 und 0.0007; Mittelwert 0.0003 mg und am neunten Tage (eine Untersuchung) bei 0.0000 mg.

Nach der dritten Injektion von 0.60 gr Neosalvarsan findet

Tab. 19. Zusammenstellung der Arsenwerte bei den verschiedenen Untersuchungen in den verschiedenen Fällen. Die Arsenwerte geben mg per 10 cem Blut an.

Fall	Probe- nahme Anzahl Tage nach der Inject.	N e o s a l v a r s a n							
		0.15	0.30	0.45	0.60	0.60	0.60	0.60	0.60
15 . .	1		0.0027	0.0037	—	—	—	—	—
26 . .			0.0030	0.0039	—	—	—	—	—
61 . .			—	—	0.0130	—	0.0190	—	—
62 . .			—	—	—	—	—	0.0280	—
63 . .		0.0000	0.0023	—	—	—	0.0090	0.0130	—
64 . .			0.0001	—	—	—	—	—	—
65 . .			—	—	0.0086	—	—	—	—
72 . .			0.0004	0.0023	0.0064	0.0158	0.0160	0.0350	—
74 . .					0.0070	0.0078	0.0076	0.0158	0.0230
15 . .	2		0.0000	0.0009	—	0.0043	—	—	—
26 . .			0.0003	—	—	—	—	—	—
30 . .			—	—	—	0.0036	0.0047	—	—
61 . .			—	—	—	0.0043	—	—	—
63 . .		0.0001	0.0002	0.0004	0.0032	0.0030	—	0.0072	—
64 . .			—	—	0.0040	—	—	—	—
65 . .			0.0020	—	—	—	—	—	—
72 . .			—	—	—	—	—	—	0.0082
73 . .									0.0041
15 . .	3		—	0.0000	0.0006	—	—	—	—
26 . .			0.0000	0.0003	—	—	—	—	—
30 . .			0.0000	—	—	—	—	—	—
62 . .		0.0001	—	—	—	—	—	—	—
64 . .			—	—	0.0008	0.0012	—	—	—
65 . .			0.0000	—	—	—	0.0018	—	—
66 . .			0.0000	0.0000	0.0007	0.0017	0.0028	—	—
72 . .			—	—	0.00031	0.0063	0.0071	—	—
15 . .	4		0.0000	—	—	—	—	—	—
26 . .			—	—	0.0009	0.0015	—	—	—
30 . .			—	0.0000	—	0.0009	—	—	—
61 . .			—	—	—	0.0029	—	—	—
62 . .			0.0000	0.0006	0.0027	—	0.0036	—	—
63 . .			—	—	0.0019	0.0037	0.0062	—	—
64 . .			—	—	0.0000	—	—	—	—
65 . .			0.0000	—	—	—	0.0004	—	—
15 . .	5		—	—	—	—	0.0012	—	—
26 . .			—	0.0000	0.0003	—	—	—	—
61 . .			—	—	0.0017	—	—	—	—
64 . .			—	—	0.0000	—	—	—	—
65 . .			—	—	—	—	0.0000	—	—
66 . .			—	—	—	—	0.0012	—	—
72 . .			—	—	0.0001	—	0.0042	—	—
15 . .	6		—	—	—	0.0004	—	—	—
30 . .			—	0.0000	—	—	0.0018	—	—
61 . .			—	—	—	0.0004	0.0017	—	—
63 . .			—	—	0.0000	0.0008	0.0016	—	—
64 . .			—	—	0.0000	0.0008	—	—	—
72 . .			—	0.0000	—	—	0.0018	—	—

Fall	Probe- nahme Anzahl Tage nach der Inject.	N e o s a l v a r s a n							
		0.15	0.30	0.45	0.60	0.60	0.60	0.60	0.60
15 . .	7	—	—	—	0.0000	0.0008	—	—	—
26 . .		—	—	—	0.0003	—	—	—	—
30 . .		—	—	0.0000	—	—	—	—	—
62 . .		—	—	—	0.0007	—	—	—	—
64 . .		—	—	—	0.0003	0.0008	—	—	—
72 . .	8	—	—	—	—	0.0022	0.0031	—	—
15 . .		—	—	—	—	0.0000	—	—	—
61 . .		—	—	—	—	0.0003	—	—	—
62 . .	9	—	—	—	0.0000	0.00008	—	—	—
72 . .		—	—	—	—	—	—	0.0009	—

man am ersten Tage nachher diese Arsenmengen bei vier ausgeführten Untersuchungen zwischen 0.0076 und 0.0190 liegen, Mittelwert 0.0120 mg; am zweiten Tage erhält man bei einer Untersuchung den Wert 0.0047 mg; am dritten Tage schwanken die Werte (drei Untersuchungen) zwischen 0.0018 und 0.0071, Mittelwert = 0.0039 mg; am vierten Tage (zwei Untersuchungen) zwischen 0.0004 und 0.0062 mg, Mittelwert = 0.0033 mg; am fünften Tage (vier Untersuchungen) zwischen 0.0000 und 0.0042, Mittelwert = 0.0017 mg; am sechsten Tage (vier Untersuchungen) zwischen 0.0016 und 0.0018 mg, Mittelwert = 0.0017 mg; am siebenten Tage (drei Untersuchungen) zwischen 0.0008 und 0.0022 mg, Mittelwert = 0.0013 mg; am achten Tage (zwei Untersuchungen) zwischen 0.0000 und 0.0003 mg, Mittelwert = 0.0002 mg, sowie am neunten Tage nach der Injektion in einem Falle bei 0.0008 mg.

Nach der vierten resp. fünften Injektion von 0.60 gr Neosalvarsan wurde nur eine geringe Anzahl Untersuchungen ausgeführt. Dies beruhte meistens darauf, dass die Patienten nach der letzten erhaltenen Injektion im allgemeinen unmittelbar das Krankenhaus verliessen, weshalb weitere Untersuchungen nicht ausgeführt werden konnten. Bei vier vorgenommenen Untersuchungen liegen die Werte am ersten Tage nach der Injektion von 0.60 gr Neosalvarsan zwischen 0.0130 und 0.0350 mg, Mittelwert = 0.0230 mg; am zweiten Tage bei einer ausgeführten Bestimmung bei 0.0072, sowie bei einer Bestimmung am siebenten Tage bei 0.0031 mg.

Nach der fünften Injektion der gleichen Dosis Neosalvarsan

findet man (eine Untersuchung) den Wert 0.0230 am ersten Tage und die Werte (zwei Untersuchungen) 0.0041 und 0.0082 am zweiten Tage nach der Injektion; Mittelwert = 0.0062 mg. Mit Bezug auf das zu diesen Werten vorhergehende ist zu bemerken, dass diese von einem Patienten erhalten wurden, der fünfmal eine Dosis von 0.60 gr Neosalvarsan erhalten hatte und weiters, dass seit der nächstfrüheren Injektion 14 Tage verflossen sind. Zuletzt wurden in einem Fall am neunten Tage nach der Injektion 0.0009 mg Arsen erhalten.

Bei der Betrachtung der Tabelle 19, welche sämtlichen untersuchten Fälle umfasst, findet man, dass die Arsenwerte regelmässig erheblich niedriger liegen als dies während der auf die Injektion unmittelbar folgenden Stunden der Fall gewesen ist (siehe Tabelle 5 und 6 Seite 118). So erreicht die nach dem gleichen Prinzip wie früher berechnete höchste totale Arsenmenge im Blute nur 10.99 mg, welche Menge im Fall 72 am Tage nach der fünften Neosalvarsandosis von 0.60 gr erhalten wurde. Die im Blute zirkulierende Arsenmänge beträgt hier also weniger als 10 % der zuletzt injizierten Menge und stimmt dies daher gut mit dem während der ersten Stunden nach Neosalvarsaninjektionen ausgeführten Untersuchungen überein, bei denen die Arsenmenge im Blute während der ersten Stunden rasch fiel. Alle anderen im Blute festgestellten Arsenwerte liegen niedriger als der oben genannte und zwar im allgemeinen bedeutend niedriger. *Also zirkuliert schon nach dem Verlaufe eines Tages nach der Injektion regelmässig nur mehr ein unbedeutender Bruchteil den Injizierten Arsenpräparates im Blute.* Dieser Bruchteil beträgt gewöhnlich weniger als  $\frac{1}{10}$  der injizierten Menge.

Mit Bezug auf die Zeit, die zwischen einerseits den resp. Injektionen und andererseits dem Augenblicke, wo man mit der verwendeten Methode die Anwesenheit von Arsen im Blute nicht mehr feststellen kann, verfließt, findet man ziemlich regelmässige Verhältnisse. So konnte in den zwei Fällen, da eine Untersuchung nach der Injektion von 0.15 gr Neosalvarsan ausgeführt wurde, an keinem der ersten drei Tage Arsen sicher nachgewiesen werden. Nach der Injektion von 0.30 gr Neosalvarsan war dies dagegen bis zu zwei Tagen nach derselben der Fall: indessen konnte an keinem der darauffolgenden 2 Tage Arsen festgestellt werden. Nach der Injektion von 0.45 gr wurde Arsen noch vier Tage nach der Injek-

tion gefunden. Nach der Injektion von 0.60 gr Neosalvarsan konnte Arsen umso länger nachgewiesen werden, je grösser die Anzahl der Injektionen war. So findet man nach der ersten, zweiten, dritten, vierten und fünften Injektion bis zum resp. 5ten, 6ten, 7ten, 8ten und 9ten Tage Arsen im Blute. Hierzu ist jedoch zu bemerken, dass nach der vierten Injektion von 0.60 gr Neosalvarsan keine Untersuchung später als am siebenten Tage ausgeführt wurde. Hieraus ergibt sich, dass zumindestens in den Fällen, wo Untersuchungen ausgeführt wurden, nach den später vorgenommenen Injektionen Arsen länger im Blute nachgewiesen werden konnte, als dies nach früher ausgeführten der Fall gewesen ist. Dieses Phänomen erscheint hinsichtlich der grösseren Injektionen selbstverständlich, indem das Blut nach den grossen Dosen wahrscheinlich nicht mit der gleichen Geschwindigkeit vom Neosalvarsanpräparat befreit werden kann, als dies nach der Verwendung von kleineren Dosen der Fall ist. Indessen hat man, wie sich aus oben angeführtem ergibt, das gleiche Verhältnis mit einem gewissen Grade von Wahrscheinlichkeit auch nach den Injektionen von nur 0.60 gr Neosalvarsan feststellen können. Allerdings hat in keinem dieser Fälle eine Arsenbestimmung später als 9 Tage nach der Injektion ausgeführt werden können, weshalb man auch keine Kenntnis davon erhält, ob sich Arsen nach diesen letzten Injektionen möglicherweise noch vorfindet. Indessen erscheint es nicht unwahrscheinlich dies anzunehmen, da bei der einzigen Untersuchung die am neunten Tage nach der Injektion von 0.60 gr ausgeführt werden konnte, die Arsenkonzentration zu 0.0009 mg per 10 ccm Blut gefunden wurde.

Betrachtet man die Arsenwerte, die an ein und demselben Individuum zu homologen Zeiten nach den Injektionen erhalten wurden, so findet man eine gewisse Regelmässigkeit, *nämlich dass die Arsenkonzentration im Blute nicht nur in einer gewissen, wenn auch unregelmässigen, Proportion mit der Grösse der zugeführten Neosalvarsandosis, sondern dass auch die Arsenkonzentration im Blute bei der gleichen Dosierung auch mit der Anzahl der Injektionen zunimmt.*

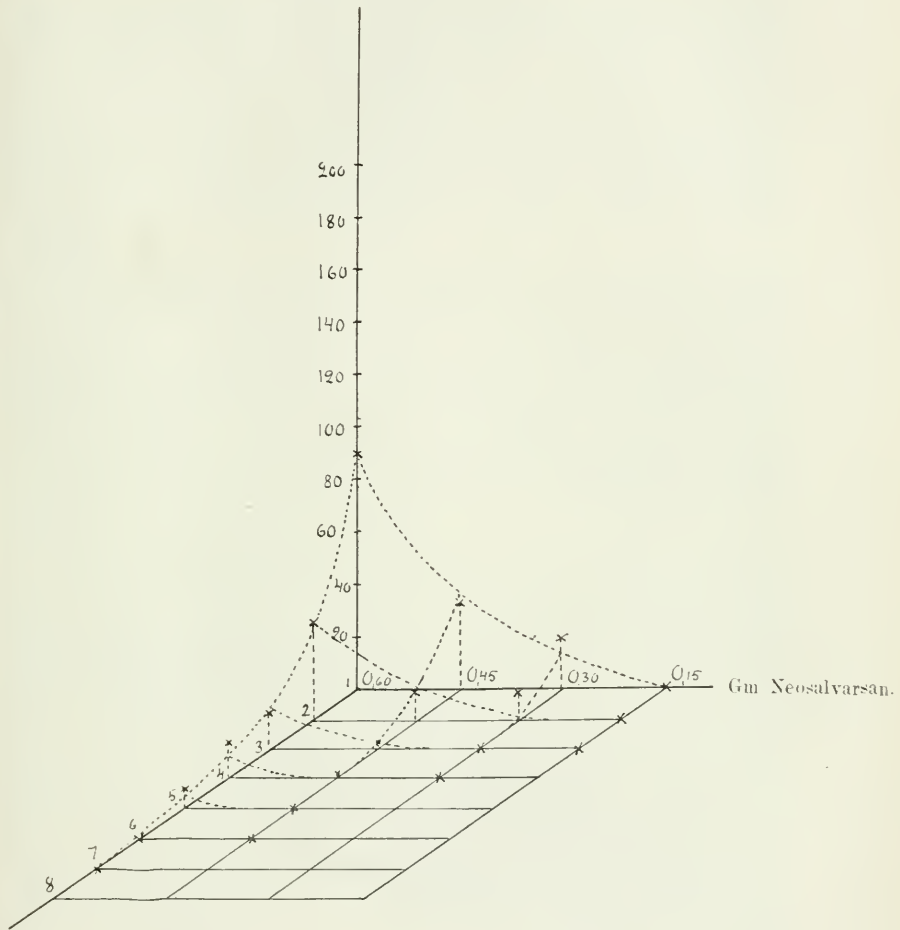
Die Fälle, die dieses Verhältnis am deutlichsten zeigen, sind am ersten Tage Fall 72 und 74, am zweiten Tage Fall 63, am dritten Tage Fall 66 und 72, am vierten Tage Fall 62 und 63, und am sechsten Tage Fall 63. In diesen Fällen



wurden bei 3–6 aufeinander folgenden Injektionen Arsenbestimmungen zu Zeiten, die im Verhältnis zu den resp. Injektionen gleichwertig sind, vorgenommen. Wie sich aus der Tabelle 19 ergibt, findet sich ausserdem eine Anzahl anderer Fälle, bei denen die Untersuchungen allerdings nicht mit der gleichen Konsequenz durchgeführt wurden, welche aber gleichwohl einen deutlichen Eindruck von oben besprochenen Verhältnissen geben, dass nämlich die Arsenmenge im Blute nicht nur im Zusammenhang mit der Grösse der Dosen, sondern auch mit der Anzahl der Injektionen erhöht wird. Fall 63 weicht indessen von dieser Regel ab, indem er am zweiten Tage nach der ersten Injektion von 0.60 gr Neosalvarsan einen etwas höheren Wert als am zweiten Tage nach der zweiten von derselben Grösse zeigt (0.0032 und 0.0030 resp.). In allen anderen Fällen findet man dagegen das Verhältnis so, wie es oben besprochen wurde, dass nämlich die Arsenquantität im Blute mit der Anzahl der Injektionen erhöht wird. Aus der Tabelle ersieht man deutlich, wie diese Erhöhung in den verschiedenen Fällen nach den verschiedenen Injektionen stattfindet, weshalb hier eine Wiederholung der Zahlen nicht notwendig sein dürfte. Dieses Ansteigen ist in der Kurve Fig. 14 und 15, Seite 137 u. 138. graphisch dargestellt.

Wie schon angedeutet, findet diese Steigerung bei ein und demselben Individuum keineswegs nach einer regelmässig verlaufenden Kurve statt, sondern sie zeigt ziemlich starke Unregelmässigkeiten. Diese zeigen sich besonders im Fall 63, der wie oben erwähnt bei einer Gelegenheit nach einer später ausgeführten Injektion einen niedrigeren Arsenwert als bei einer früher ausgeführten aufweist. Dies kann ja möglicherweise auf einen Zufall beruhen, aber mit Rücksicht auf die oft erheblich wechselnden Werte, die an ein und demselben Individuum zu homologen Zeiten nach verschiedenen Injektionen gleicher Grösse erhalten wurden, darf es nicht verwundern, dass die Variationen so bedeutend werden können, dass sogar solche Abweichungen von der Regel, wie im genannten Falle auftreten können. Weiters sind die Schwankungen der Arsenwerte zu homologen Zeiten bei verschiedenen Individuen höchst beträchtlich, was auch mit grosser Deutlichkeit aus der Tabelle 19 hervorgeht.

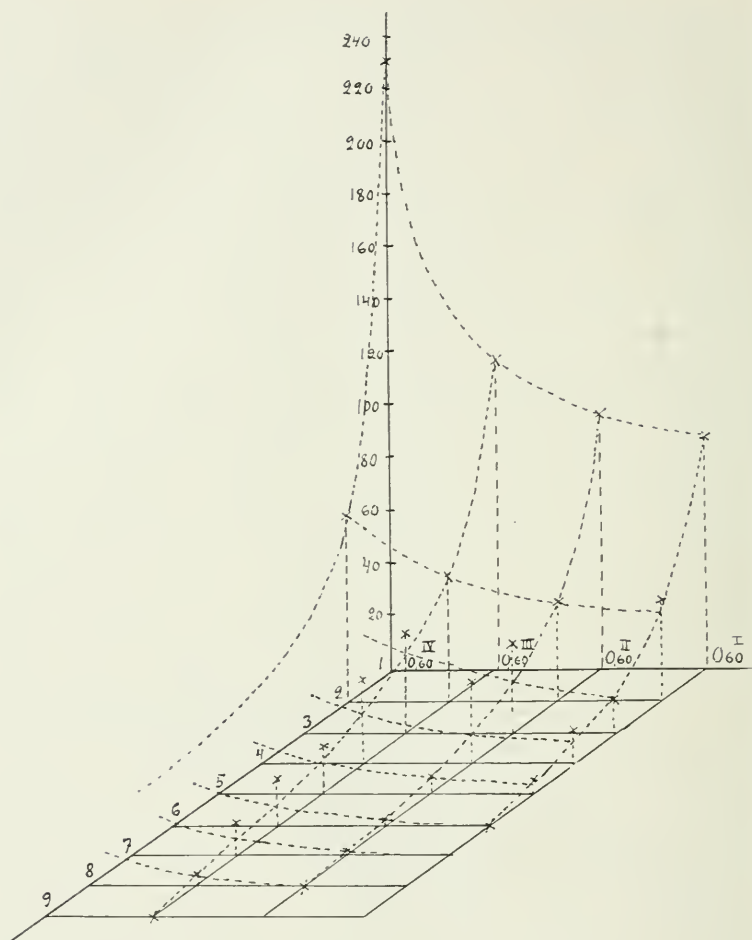
Gleich wie man, wenn es sich um die Arsenmengen im Blute während der ersten Stunden nach den Injektionen

As. mg. 1:10<sup>4</sup> 10 ccm.

Tage nach der Injection.

Fig. 14. Graphische Darstellung der Arsenmenge im Blute an den Tagen nach der Injektion von 0.15, 0.30, 0.45 und 0.60 gr Neosalvarsan. Die Arsenwerte sind in 1:10000 mg per 10 ccm Blut ausgedrückt.

handelte, schon nach kurzer Zeit keine Möglichkeit hatte, den Einfluss des Körpergewichtes auf die Arsenkonzentration im Blute mit Sicherheit zu ermitteln, so findet man auch bei diesen Untersuchungen, die während der ersten Tage nach den resp. Injektionen ausgeführt wurden, die gleichen Verhältnisse. Hiervon macht jedoch vielleicht der Fall 72 eine Ausnahme der am ersten Tage nach der sechsten Injektion einen Arsen-

As. mg. 1:10<sup>4</sup>/10 ccm.

Tage nach der Injection.

Fig. 15. Grapische Darstellung der Arsenmenge im Blute an den Tagen nach bei den resp. Gelegenheiten ausgeführten Injektionen von 0.60 gr Neosalvarsan. Die Arsenwerte bedeuten 1:10000 mg in 10 ccm Blut.

wert von nicht weniger als 0.035 mg in 10 ccm Blut aufweist. Dieser Patient wog nämlich nur 39.5 kg und es ist ja möglich, dass dieses geringe Körpergewicht auf die Arsenkonzentration im Blute einen gewissen Einfluss gehabt hat. Andererseits findet man indessen, dass der gleiche Patient nach früheren Injektionen Arsenmengen per 10 ccm Blut aufwies, die nicht unbedeutend niedriger waren als die unter den gleichen Verhält-

nissen von anderen Patienten erhaltenen. (Siehe Tab. 19. S. 132.) Im Übrigen kann man aus den angeführten Untersuchungen nicht ersehen, dass die Arsenkonzentration im Blute während der ersten Tage nach den Injektionen in irgend einer merkbaren Weise vom Körpergewicht abhängig ist, sondern es scheint als ob die ziemlich erheblichen Variationen mit individuellen Faktoren im Zusammenhang ständen, über deren Art man sich in den verschiedenen Fällen schwerlich dürfte äussern können.

In der Tabelle 20 (S. 140) werden teils Maximum- und Minimumwerte und teils Mittelwerte für das Arsen, ausgedrückt in mg per 10 ccm Blut nach den verschiedenen Injektionen angeführt. Weiters werden die Arsentotalwerte in mg für die ganze Blutmasse (diese zu  $\frac{1}{13}$  des Körpergewichtes berechnet) in derselben Weise angeführt. In den Fällen, da nur ein Wert zu einem gewissen Zeitpunkte nach der Injektion erhalten wurde, ist dieser, was sich auch aus der Tabelle ergibt, als Mittelwert aufgenommen worden.

Aus dieser Tabelle geht die Tendenz des Arsens im Blute hervor, zu Zeiten die gleich lang von den Injektionen liegen mit der Anzahl der Injektionen an Menge zuzunehmen, und dieses nicht nur bei den Gelegenheiten wo die Neosalvarsandosis erhöht, sondern auch dann, wenn die gleiche Dosis injiziert wird. Ausserdem kann man aus dieser sowie aus der Tabelle 19 ersehen, dass das Arsen immer länger und länger nach jeder Injektion nachgewiesen werden kann: d. h. bei diesen Untersuchungen nach vier Injektionen von 0.30, 0.45, 0.60 und 0.60 gr Neosalvarsan resp. hat man noch sieben Tage und mehr nach der vorhergegangenen Injektion bei einzelnen Gelegenheiten Arsen fortwährend nachweisen können; oder mit anderen Worten, dass man das Arsen nach einer gewissen Anzahl von Injektionen mit der bei diesen Untersuchungen zur Verwendung gelangten Methode noch bei der folgenden Injektion in einer allerdings geringen aber doch deutlich nachweisbaren Konzentration in der Blutbahn feststellen konnte.

Bei der Behandlung der Frage über das Verhalten des Arsens im Blute während der auf die Injektionen folgenden Stunden wurde erwähnt, dass man die Steigerung, die hinsichtlich der Arsenkonzentration im Blute nach später ausgeführten Injektionen (Selbstversuch) beobachtet werden kann,

Tab. 20. Zusammenstellung der Maximum-, Minimum- und

	Zeit in Tagen nach der Injekt.	0.30		0.45		0.60	
		Arsen- menge in mg. pro 10 ccm Blut	Gesamte Arsen- menge im Blut in Mg.	Arsen- menge in mg. pro 10 ccm Blut	Gesamte Arsen- menge im Blut in Mg.	Arsen- menge in mg. pro 10 ccm Blut	Gesamte Arsen- menge im Blut in Mg.
Max. . . . .	1	0.0030	1.407	0.0039	1.829	0.0130	6.188
Mittel . . . . .	—	0.0017	0.789	0.0033	1.475	0.0087	3.793
Min. . . . .	—	0.0001	0.050	0.0023	0.697	0.0064	1.939
Max. . . . .	2	0.0020	0.862	0.0009	0.464	0.0040	1.980
Mittel . . . . .	—	0.0006	0.272	0.0007	0.317	0.0036	1.667
Min. . . . .	—	0.0000	0.085	0.0004	0.169	0.0032	1.354
Max. . . . .	3	0.0000	0.000	0.0003	0.141	0.0031	0.939
Mittel . . . . .	—	0.0000	0.000	0.0001	0.047	0.0013	0.562
Min. . . . .	—	0.0000	0.000	0.0000	0.000	0.0006	0.302
Max. . . . .	4	—	—	0.0006	0.271	0.0027	1.225
Mittel . . . . .	—	—	—	0.0003	0.136	0.0014	0.612
Min. . . . .	—	—	—	0.0000	0.000	0.0000	0.000
Max. . . . .	5	—	—	—	—	0.0017	0.809
Mittel . . . . .	—	—	—	0.0000	0.000	0.0005	0.245
Min. . . . .	—	—	—	—	—	0.0000	0.000
Max. . . . .	6	—	—	—	—	—	—
Mittel . . . . .	—	—	—	0.0000	0.000	0.0000	0.000
Min. . . . .	—	—	—	—	—	—	—
Max. . . . .	7	—	—	—	—	—	—
Mittel . . . . .	—	—	—	—	—	0.0000	0.000
Min. . . . .	—	—	—	—	—	—	—
Max. . . . .	8	—	—	—	—	—	—
Mittel . . . . .	—	—	—	—	—	—	—
Min. . . . .	—	—	—	—	—	—	—
Max. . . . .	9	—	—	—	—	—	—
Mittel . . . . .	—	—	—	—	—	—	—
Min. . . . .	—	—	—	—	—	—	—

wahrscheinlich so deuten kann, dass das injizierte Präparat nicht mit Leichtigkeit aus dem Blute entfernt werden kann, weil die Organe schon nach den vorhergegangenen Injektionen teilweise mit dem Präparat gesättigt worden sind, was zur Folge hatte, dass diese die neuinjizierte Menge nicht rasch zuzunehmen vermochten. Dies hatte seinerseits zur Folge, dass die Neosalvarsan- resp. Arsenmenge im Blute nicht so geschwind abnahm.



## Mittelwerte von Arsen im Blute nach Neosalvarsaninjektionen.

0.60		0.60		0.60		0.60	
Arsen- menge in mg. pro 10 ccm Blut	Gesamte Arsen- menge im Blut in Mg.	Arsen- menge in mg. pro 10 ccm Blut	Gesamte Arsen- menge im Blut in Mg.	Arsen- menge in mg. pro 10 ccm Blut	Gesamte Arsen- menge im Blut in Mg.	Arsen- menge in Mg. pro 10 ccm Blut	Gesamte Arsen- menge im Blut in Mg.
0.0110	3.721	0.0190	9.044	0.0350	5.429	—	—
0.0094	3.527	0.0120	5.112	0.0230	9.081	0.0230	10.971
0.0078	3.333	0.0076	3.884	0.0130	12.684	—	—
0.0043	2.219	—	—	—	—	0.0082	2.493
0.0038	1.747	0.0047	1.894	0.0072	3.046	0.0062	2.224
0.0030	1.269	—	—	—	—	0.0041	1.956
0.0063	1.909	0.0071	2.151	—	—	—	—
0.0031	1.078	0.0039	1.377	—	—	—	—
0.0012	0.732	0.0018	0.775	—	—	—	—
0.0037	1.565	0.0062	2.263	—	—	—	—
0.0025	1.109	0.0033	1.398	—	—	—	—
0.0009	0.362	0.0004	0.172	—	—	—	—
—	—	0.0042	1.273	—	—	—	—
—	—	0.0017	0.602	—	—	—	—
—	—	0.0000	0.517	—	—	—	—
0.0004	0.396	0.0018	0.809	—	—	—	—
0.0006	0.283	0.0017	0.671	—	—	—	—
0.0008	0.190	0.0016	0.545	—	—	—	—
0.0007	0.317	0.0022	0.666	—	—	—	—
0.0003	0.152	0.0013	0.591	0.0031	0.939	—	—
0.0000	0.000	0.0008	0.396	—	—	—	—
—	—	0.0003	0.143	—	—	—	—
—	—	0.0002	0.072	—	—	—	—
—	—	0.0000	0.000	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—
0.0000	0.000	0.0008	0.362	—	—	0.0009	0.273
—	—	—	—	—	—	—	—

Wie soll der Verlauf der Arsenkurve während der auf die Injektionen folgenden Tage erklärt werden?

Aus der Kurve geht, wie mehrmahls erwähnt ist, mit Deutlichkeit die Tendenz des Arsens im Blute hervor, nicht nur mit der Grösse der Injektionen, sondern auch, wenn allerdings unregelmässig, im Verhältnis zu deren Anzahl zuzunehmen. Aus den Untersuchungen während der auf die Injektionen unmittelbar folgenden Stunden ergibt sich, dass der Hauptteil

der Salvarsanpräparate nicht gleich aus dem Blute verschwindet, sondern dass eine gewisse Zeit (einige Stunden) benötigt wird, bevor der grössere Teil desselben aus dem Blute entfernt ist. Nach der Injektion des Salvarsanpräparates zirkuliert dieses also in der Blutbahn, wo es erst nach einer gewissen mehr oder weniger langen Zeit Gelegenheit bekommt, zum grössten Teil zu verschwinden. Oben, Seite 120, wurde erwähnt, *dass dies wahrscheinlich so geschieht, dass das Salvarsanpräparat hauptsächlich in den parenchymatösen Organen abgelagert wird.* Andererseits findet sich für das Präparat auch die Möglichkeit, durch die Ausscheidungswege für die Arsenpräparate teilweise aus der Blutbahn zu verschwinden; also vor allem durch die Nieren und den Darm. Wenn die Organe einmal Arsenpräparate aufgenommen haben, so werden diese aus denselben nicht so rasch entfernt. (Dies wurde am Menschen u. a. von FRÄNKEL und ULRICH gezeigt, welche in den parenchymatösen Organen noch drei Monate nach abgeschlossener Neosalvarsanbehandlung Arsen nachweisen konnten.) Dies hat zur Folge, dass diese Organe allmählich bis zu einem gewissen Grade mit Neosalvarsan gesättigt werden, so dass sie zumindestens nicht mehr mit der gleichen Geschwindigkeit, wie dies früher der Fall gewesen ist, neue Neosalvarsanmengen, welche nach den Injektionen im Blute zirkulieren, aufnehmen können. Dies bringt mit sich, dass das Arsenpräparat nach später ausgeführten Injektionen in grösserer Menge im Blute vorkommt, bis es auf dem einen oder anderen Wege aus dem Körper ausgeschieden wird.

Dass zumindestens die Nieren nach einer Injektion von 0.90 gr Neosalvarsan nicht mehr als eine gewisse menge per Tag ausscheiden, hat beispielsweise DURET gezeigt. Er fand, dass während der ersten 24 Stunden mit dem Harn höchstens 12 mg Arsen ausgeschieden werden. Diese mangelhafte Absonderung des Stoffes kann darauf beruhen, dass das Arsenpräparat nach den Injektionen teilweise in den Organen abgelagert und gebunden wird, oder man könnte sich auch vorstellen, dass die Nieren per Zeiteinheit nur eine gewisse Menge dieses Arsenpräparates ausscheiden können.

Indessen dürften die Nieren und andere Ausscheidungsorgane wahrscheinlich nach einer gewissen Zeit jenen Teil des Präparates, der nicht Gelegenheit hatte sich in den Organen abzulagern, ausscheiden. Gleichwohl findet man noch mehrere

Tage nach den Injektionen immer höhere Werte im Blute; je mehr Injektionen nämlich vorangegangen sind. *Dieses Verhältnis kann vielleicht so erklärt werden*, dass, da die Organe während des Verlaufes der Injektionen zum Ablagerungsplatz für ziemlich grosse Mengen von Salvarsanpräparaten geworden sind, diese später allmählich von den Organen durch den Blutstrom entfernt werden. Dies wird in umso höherem Grade der Fall sein, je reichlicher die Salvarsanpräparate in den Organen abgelagert worden sind. Hierauf werden diese vom Blutstrom aus durch den einen oder anderen der verschiedenen Ausscheidungswege für Arsenpräparate den Körper verlassen. Dass diese Arsenmenge im Blute trotzdem keine hohen Werte erreichen, ergibt sich aus den verschiedenen Untersuchungen. Obwohl man also zumindestens mit der bei diesen Untersuchungen zur Verwendung gelangten Methode Arsen im Blute nur während wenigen auf die Injektionen folgenden Tagen hat nachweisen können, hat man doch *a priori* alle Gründe zu vermuten, dass von den injizierten Arsenpräparaten herstammendes Arsen auch später während mehr oder weniger langer Zeit (bis diese Organe vom fraglichen Stoffe befreit worden sind) im Blute zirkulieren; wenn auch in so geringer Menge, dass sie mit dieser Methode nicht bestimmt werden kann.

*Aus obenstehendem ergibt sich also, dass die nach Neosalvarsaninjektionen im Blute befindliche Arsenmänge während den ersten Stunden nachher rasch abnimmt. Nach einer Neosalvarsaninjektion von 0.15 gr hat Arsen im Blute weder 24, 48 oder 72 Stunden nach derselben nachgewiesen werden können. Nach der Injektion von 0.30 und 0.45 gr Neosalvarsan hat Arsen bei den entsprechenden Gelegenheiten bis zu 48 und 96 Stunden, jedoch nicht später, im Blute festgestellt werden können, und nach der Injektion von 0.60 gr Neosalvarsan konnte Arsen im Blute nach der ersten Injektion dieser Grösse bis zu 120 Stunden, nach der zweiten bis zu 168 Stunden, sowie später bei zwei gelegentlich ausgeführten Untersuchungen nach der dritten und fünften Injektion bis zu 216 Stunden konstatiert werden. Die Arsenmengen betrug jedoch bei allen diesen Gelegenheiten (mit ein paar Ausnahmen) weniger als 0.001 mg per 10 ccm Blut.*

Weiters hat Arsen nach späteren Injektionen nicht nur längere Zeit nachgewiesen werden können als nach früheren, sondern es konnte ausserdem die Erscheinung festgestellt wer

*den, dass die Arsenkonzentration im Blute auch mit der Erhöhung der Anzahl Injektionen gesteigert wird und dies auch dann, wenn die injizierten Neosalvarsandosen jedesmal von gleicher Grösse gewesen sind.*

Vergleicht man die Werte, die ich bei meinen Untersuchungen erhalten habe, mit jenen, die BENEDICT, WILCOX und WEBSTER, MEHRTENS u. a. nach der Injektion verschiedener Salvarsanpräparate (siehe Seite 58 und 59) bekommen haben, so findet man, dass meine während den unmittelbar auf die Injektionen folgenden Stunden bedeutend höher liegen als die der genannten Verfasser. So geben BENEDICT, WILCOX und WEBSTER den höchsten in der Literatur erwähnten Wert zu 0.05 mg per 10 ccm Blut welches man eine Stunde nach einer Injektion von resp. 0.40 und 0.60 gr Salvarsan erhalten hat, an. Alle anderen Werte dieser und anderer Verfasser liegen bedeutend niedriger. Bei einer Gelegenheit, wo 0.60 gm Neosalvarsan injiziert wurde und wo vorher keine Injektion stattgefunden hatte, konnte ich eine Arsenmenge von 0.12 mg per 10 ccm feststellen, während die Arsenwerte im Blute bei anderen Fällen, wo allerdings früher Neosalvarsaninjektionen ausgeführt wurden, noch höher gelegen sind.

Es dürfte schwierig sein für meine höheren Werte irgend eine sichere Erklärung zu geben. Ein Faktor mit dem man aber rechnen muss, ist die empfindliche Methodik, die bei meinen Untersuchungen zur Anwendung gekommen ist, und hat man vielleicht hier eine Ursache zu meinen höheren Werten zu suchen. Andererseits gibt es auch Werten von Auktoren, welche niedriger sind als diemeinige, nämlich bei Untersuchungen die nach 24 Stunden nach der Injektion ausgeführt sind. So erwähnt MYERS dass er 24 Stunden nach der Injektion von 0.5 gm Salvarsan 0.022 mg Arsen per 10 ccm Blut findet, ein Wert der alle die meinigen übertrifft, wenn nicht mehrere Injektionen vorgegangen sind. Dass aber auch individuelle Faktoren ihre Rolle spielen dürfte sicher sein. Dafür spricht u. a. meinen Untersuchungen, welche gezeigt haben, dass die Werten bei verschiedenen Individuen zu homologen Zeiten nach den resp. Injektionen erheblich geschwankt haben. (Siehe Tab. 19 und 20 S. 132 u. 140).

Was die geringe Anzahl jener Untersuchungen betrifft, die die Bestimmung des Arsengehaltes des Blutes während der auf die Injektionen folgenden Tage zum Zwecke gehabt hat, so hat



man allerdings bei systematischen Untersuchungen solches bis zu 24 Stunden (vor allem WILCOX und WEBSTER, MYERS) jedoch nicht länger im Blute nachweisen können.

Bei anderen Untersuchungen, wo man Arsen im Blute allerdings mehrere Tage nach der Injektion (z. B. ADLER 16 Tage) gefunden hat, sind diese Untersuchungen indessen nicht systematisch durchgeführt worden und ist dies nur bei einzelnen Gelegenheiten der Fall gewesen, weshalb man für diese Arsenfunde nur eine geringe Sicherheit besitzen dürfte.

## KAP. IX.

### Über das Verhalten der Cerebrospinalflüssigkeit zu in den Organismus eingeführten Stoffen.

#### A. Anorganischen Stoffe.

Bevor ich zu der Frage über das Verhalten der C.F.<sup>1</sup> zu Stoffen, die dem Organismus in medikamentöser oder anderer Absicht zugeführt wurden, übergehe, will ich zuerst mit einigen Worten die Frage nach der Entstehung der C.F. berühren. Mit Bezug auf den Ort der Bildung ist man ziemlich zu einer einheitlichen Auffassung gelangt; KEY und RETZIUS, PETIT und GIRARD, MEEK, ENGEL, RAUBITSCHKE, SCHLÄPFER, SCHULZE und andere sind auf Grund anatomisch-histologischer Untersuchungen zu der Auffassung gekommen, dass die Bildung der C.F. in Verbindung mit sekretorischen Prozessen im Plexus chorioideus steht. Zu einer ähnlichen Ansicht sind AHRENS, CAVAZZANI, DIXON und HALLIBURTON (1), DANDY und BLACHFAN, FRAZIER und PEET, WEED und CUSHING, REICHMANN, STURZBERG u. a. auf Grund von physiologischen Versuchen gekommen. Andere dagegen, wie BLUMENTHAL (2) und LEWANDOWSKI u. a. verneinen die sekretorische Aufgabe des Plexus chorioideus.

Die Auffassung wo der Austausch zwischen Blut und C.F. stattfindet ist keine einheitliche. Auf der einen Seite ist beispielsweise LEWANDOWSKI der Ansicht, dass der Plexus chorioideus keineswegs bei der Überfuhr von Stoffen aus dem Blute in die C.F. tätig zu sein braucht, während auf der anderen Seite z. B. KAFKA und GOLDMANN zu dem Schluss gekommen sind, dass der Plexus chorioideus bei der Überfuhr gewisser Stoffe aus dem Blute in die C.F. eine aktive Rolle spielt. SCHÖNFELD (2) ist der Meinung, dass man die verschiedenartigen Resultate als darauf beruhend betrachten soll, dass der Austausch von Stoffen im Blut und C.F. auf verschiedenen Wegen stattfinden kann und dass gewisse Umstände in dem einen oder anderen Falle bestimmen, welcher von diesen

<sup>1</sup> C.F. = Cerebrospinalflüssigkeit.



Wegen zur Verwendung gelangt. SCHÖNFELD (2) führt über den Austausch zwischen Blut und Liquor folgendes an: »Diese beiden auseinandergehenden Befunde lassen sich unseres Erachtens nach nur so verstehen, dass eine Verbindung zwischen Blut und Liquor auf mehreren Wegen bestehen muss und zwar auf dem Wege des osmotischen Ausgleiches zwischen den Gefässen, besonders denen der Meningen, den Meningen selbst und ferner daneben noch eine aktive Tätigkeit des Plexus chorioideus. Und unter gewissen Umständen, die wir noch nicht näher kennen, wird der eine oder der andere Weg der vorherrschende sein.« Weiters erwähnt er, dass nach gewissen Versuchen zu urteilen nichts dagegen spricht, dass Stoffe vom Blute in die C.F. sowohl durch den Plexus, als auch durch die Gefässe und Meningen gelangen können.

Im folgenden soll das Verhältnis der C.F. zu auf der einen oder anderen Weise in den Organismus eingeführten anorganischen oder organischen Stoffe, welche man entweder mit qualitativen oder quantitativen Bestimmungsmethoden nachweisen kann, besprochen werden.

Ein Teil der zu besprechenden Stoffe findet sich allerdings schon normal im Organismus vor, jedoch in minimalen Mengen im Verhältnis zu den Quantitäten, die bei den verschiedenen Untersuchungen vor allem in diagnostischer Absicht dem Organismus einverleibt werden. Ganz besonders gilt dies über das Auftreten derselben in der C.F. unter normalen Verhältnissen, da namentlich ein grosser Teil derselben unter physiologischen Verhältnissen darin nie nachgewiesen werden konnte und ein anderer Teil auch nicht unter pathologischen Verhältnissen. Das Verhalten der C.F. zu den im Blute und Organismus im Übrigen normal vorkommenden Bestandteilen soll nicht weiter berührt werden. Auch aus solche Produkte die unter Pathologischen Verhältnissen im Organismus auftreten, und für deren Nachweis biologische Methoden (beispielsweise Antikörper verschiedener Art) erforderlich sind, soll nicht eingegangen werden. Weiters soll auch das Verhältnis der C.F. zu solchen Stoffen, die allerdings von für den Organismus fremder Art sind, welche jedoch lipoidlösenden Charakter besitzen, nicht besprochen werden. Diese Körper stehen auf Grund ihrer Eigenschaft in einer speziellen Klasse, weshalb ihr Verhältnis zur C.F. mit dem anderer Stoffe, die diesen Charakter vermissen, nicht voll vergleichbar ist. In dieser Zusammenstellung sollen also hauptsächlich solche Untersuchungen besprochen werden, die in der Absicht ausgeführt wurden um festzustellen, wie sich die in den Organismus eingeführten fremden Stoffe zur C.F. verhalten.

Von den anorganischen Stoffen, die hinsichtlich ihres Auftretens in der C.F. untersucht worden sind, findet man in der Literatur *Jod*, *Brom*, *Arsen*, *Blei*, *Eisen*, *Quecksilber*, *Lithium* und *Thallium* vertreten.

Um darüber Kenntnis zu erlangen, inwiefern *Jod* in die C.F. übergehen kann, injizierten A. und E. CAVAZZANI einem 5 kg wägenden Hund intraperitoneal Jodkalium in einer Dosis von 5 gr. 45 Minuten später erhielten sie mit der C.F. Jodreaktion. Dagegen konnten sie eine Stunde nach einer Injektion von 3 gr Jodkalium

an einem 16 kg wägenden Hund keine Reaktion erhalten. Das gleiche Verhältnis konnte an einem Kaninchen 6 Stunden nach der Injektion konstatiert werden.

Zum gleichen negativen Resultat sind STERN und GAUTIER bei mit Hunden, Katzen, Kaninchen und Meerschweinchen ausgeführten Versuchen gelangt. Sie konnten nach der intravenösen Injektion von Jodnatrium in nicht geringen Dosen kein Jod in der C.F. nachweisen. (Die Dosen betrugen höchstens 0.9 gr per 1.4 kg Körpergewicht.) Auch nicht bei der Gelegenheit einer doppelseitigen Nephrectomi konnten die Verfasser 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub> und 17 Stunden nach den Injektionen Jod in der C.F. nachweisen.

DIXON und HALLIBURTON (2) konnten dagegen an einer Ziege zwei Stunden nach der intravenösen Injektion von 3 gr Jodkalium und 2.5 gr Natrium salicylicum die Anwesenheit von Jod in der C.F. feststellen. SICARD (1) konnte an Hunden nach der Zufuhr von Jodkalium in 'doses élevées' per os oder subkutan keine Jodreaktion mit der C.F. erhalten. Gleich verhielt sich die C.F. von Patienten, die an Paralyse generale litten und denen während längerer Zeit grosse Mengen Jodkalium, bis zu 12 gr täglich, verabreicht wurden. Dagegen konnte er Jod in der C.F. bei tuberkulösen Meningiten nachweisen, welche Erscheinung von SICARD und MONOD an zwei an tuberkulösen Meningiten leidenden Personen bestätigt wird. Bei Cerebrospinalmeningiten anderer Art erhielten sie keine Jodreaktion mit der C.F. GRIFON, SICARD und BRÉCY sind zu ähnlichen Resultaten gekommen.

In der Erscheinung, dass man mit der C.F. bei tuberkulösen Meningiten eine Jodreaktion erhalten konnte, dies jedoch bei Meningiten anderer Natur nicht der Fall war, glaubte man ein diagnostisches Hilfsmittel gefunden zu haben, um tuberkulöse von anderen Meningiten unterscheiden zu können. Diese Annahme konnte jedoch nicht aufrecht erhalten werden, nachdem eine Reihe von Untersuchungen gezeigt hat, dass teils bei tuberkulöser Meningitis der Übergang des Jods in die C.F. inkonstant war und dass teils eine positive Jodreaktion das Vorhandensein von tuberkulösen Meningiten nicht mit Sicherheit garantierte. So erhielt CRUCHET (1 und 2) in nicht weniger als 11 Fällen von sicher tuberkulöser Meningitis mit der C.F. nach der Zufuhr von Jodkalium nicht die geringste Jodreaktion, während er in einem Falle eine schwache Reaktion erhielt. In einem weiteren Fall erhielt er allerdings eine Jodreaktion, aber dies erst post mortem. Andererseits erhielt er eine solche Jodreaktion bei typhöser Meningitis, und in einem Falle, bei dem die Art der Meningitis nicht angegeben war. Vor CRUCHET hat LERI die Abwesenheit der Jodreaktion bei tuberkulöser Meningitis festgestellt. GUINON et SIMON, sowie CARRIÈRE, DUBREUIL und RÖTKY haben die gleichen Verhältnisse konstatiert und weiters ist SICARD (3) nach erneuerten Untersuchungen von seiner früheren Auffassung, dass Jod in der C.F. auf tuberkulöse Meningitis hinweise, abgegangen. REDLICH, PÜTZL und HESS haben bei tuberkulöser Meningitis in einem von zwei Fällen mit der C.F. eine Jodreaktion erhalten, während sie

in zwei Fällen von Epilepsie keine positive Jodreaktion erhalten konnten. BRISSAUD und BRÉCY haben in einem Fall von akuter Meningitis mit Lymphozyten in der C.F. nach der Zufuhr von Jodkalium positive Jodreaktion erhalten, während WALTER an einem Paralytiker nach einer dreiwöchentlichen Jodbehandlung nur eine zweifelhafte Jodreaktion mit der C.F. erhalten hat. Alle anderen untersuchten Fälle, die an derselben Krankheit litten, zeigten diese Reaktion in einer gewissen Periode nicht. ROTKY hat an Tabespatienten auch negative Reaktion erhalten. COTTON untersuchte Syphilispatienten, die während längerer Zeit Jodkalium erhalten hatten und fand bei zweien von diesen, die keine Zeichen von Reizung seitens der Meningen zeigten, keine nachweisbaren Spuren von Jod in der C.F. Ein Tabespatient, der während sechs Tagen Jodkalium in einer Dosis von 15—40 grains (1 grain = 64.8 mg) per Tag erhalten hatte und dem hierauf auf einmal 250 grains verabreicht wurden, zeigte weder 18 Minuten, noch 24 Stunden nach der letzten Jodkaliumdosis eine Jodreaktion.

Andererseits hat ACHARD et RIBOT eine Stunde nachdem ein Patient 6 gr Jodkalium per os erhalten hatte und 15 Minuten nach der intravenösen Injektion von  $\frac{1}{2}$  gr Jodkalium mit der C.F. regelmässig eine Jodreaktion erhalten, trotzdem das die C.F. nicht die geringsten Symptome einer Reizung seitens der Meningen aufwies. (Nähere Einzelheiten fehlen.) Sie arbeiteten mit einer Methode, von der sie angeben, dass sie äusserst empfindlich sei und sie sind der Ansicht aus ihren Resultaten schliessen zu können, dass die Impermeabilität der Meningen Jod gegenüber nur relativ sei und dass diese Impermeabilität nicht grösser sei als dass man das Vorkommen des Stoffes in der C.F. mit empfindlichen Methoden nachweisen könne. MEHRTENS (1) konnte den Übergang von Jod in die C.F. nach Jodbehandlung erst nachweisen, nachdem die Meningen mit Pferdeserum gereizt wurden.

Erst vor kurzem von OSBORNE ausgeführte Untersuchungen werfen ein teilweise neues Licht auf das Vorkommen von Jod in der C.F. indem er gezeigt hat, dass das Jod schon normal in der C.F. vorkommt und nachgewiesen werden kann. Der Verfasser ging bei seinen Untersuchungen derart zuwege, dass er eine grosse Menge C.F. von 10—20 Personen sammelte. Auf diese Weise konnte er bis zu 100 cem oder mehr zur Untersuchung erhalten. Hierbei konnte er zeigen, dass der Jodgehalt im Mittel bis zu 0.018 mg in 100 cem erreichte. Der Verfasser versicherte sich, dass die Patienten während der letzten 2—4 Monate vor der Untersuchung kein Jod erhalten haben. Ausser dass OSBORNE gezeigt hat, dass Jod normal in der C.F. vorkommt, hat er auch Untersuchungen über das Erscheinen des Jods in der C.F. nach der Zufuhr desselben, sowohl per os, intravenös und per rectum ausgeführt. Nach der oralen Zufuhr von dreimal täglich 50—100 grains und bei der die letzte Dosis 2—72 Stunden vor der Lumbalpunktion gegeben wurde, konnten in der C.F., wenn auch relativ unbedeutende Mengen untersucht wurden (7—15 cem), immer Spuren des Stoffes nachgewiesen werden. In

einem Falle konnte er sogar eine so grosse Menge wie 0.357 mg Jod in 7 ccm C.F. feststellen. Nach der Zufuhr von Jodkalium per rectum wurde Jod in einer das 20—100-fache der normalen betragenden Menge in der C.F. gefunden. Die grösste Jodkonzentration in der C.F. wurde jedoch nach einer intravenösen Injektion von 100 ccm 10-%-iger Jodlösung erhalten. So konnte man schon 15 Minuten nach der Injektion 1 mg Jod in 100 ccm erhalten und diese Menge wurde während der darauffolgenden halben Stunde bis auf 2.133 mg erhöht. Das Maximum wurde  $\frac{1}{2}$ —1 Stunde nach der Injektion erreicht, worauf das Jod aus der C.F. langsam verschwand, so dass er noch 48 Stunden nach der Injektion in 100 ccm 0.4 mg fand. Der Verfasser konnte nicht feststellen, dass die Jodmenge in der C.F. nach verlängerter Injektionskur nennenswert erhöht wird.

Alle diese Untersuchungen wurden an Patienten ausgeführt, welche keinerlei Symptome meningaler Reizung aufwiesen. Die normal nach der Zufuhr von Jodkalium konstatierte Erhöhung des Jodgehaltes in der C.F. erreichte in den Fällen, wo der Patient Zeichen eines Reizungszustandes der Meningen aufwies, noch höhere Werte. Die grösste Erhöhung konnte OSBORNE an einem Patienten zeigen, der an Neurosyphilis litt und deutliche meningale Reizungssymptome aufwies. Nachdem obenerwähnte Jodlösung in einer Dosis von 100 bis 250 ccm täglich während zwei Wochen intravenös zugeführt wurde, konnte in 100 ccm C.F. nicht weniger als 42.308 mg Jod nachgewiesen werden. Die Erhöhung in der C.F. war auch in Fällen von Tabes dorsalis mit positiver Wassermannreaktion bedeutend. Nachdem solchen Tabespatienten intravenös Jodlösung injiziert worden war, wurde in der C.F. eine Jodmenge vorgefunden, die jene Menge, die die C.F. von frischen Personen unter den gleichen Premissen aufwies, um das 2—4-fach überstieg.

CASTAIGNE konnte in zwei Fällen von Urämie nach der intravenösen Injektion von 2 gr Jodkalium, Jod in der C.F. feststellen.

VITEMAN hat Brom in der C.F. von vier Patienten nachgewiesen, die an verschiedenen Nervenaffektionen nicht näher angegebener Art litten und während 26 bis 38 Tagen Bromsalz eingenommen haben. Weiters konnte er auch in der C.F. von Epileptikern, die grosse Dosen Brom erhalten haben, Brom feststellen.

Dagegen konnte SUBSOL, der seinen Epileptikern während drei Tagen nicht weniger als 10—20 gr Bromnatrium täglich per os verabreichte, das Vorkommen von Brom in der C.F. nicht feststellen. Dies gelang ihm auch nicht nach einer verlängerten Eingabe von 4—5 gr Bromnatrium. OREFICI ist bei Epileptikern zu demselben Resultat gekommen und konnte nicht einmal bei der Anwesenheit von Meningiten den Übergang des Broms in die C.F. feststellen. Nach kürzerer Zeit von Bromzufuhr konnten REDLICH, PÖTZL und HESS dasselbe in der C.F. nicht konstatieren. Dies gelang ihnen indessen nach längerer Zeit. So erhielten sie bei einer täglichen Zufuhr von 3—4 gr 2—5 Tage nach dem Beginn der Bromeingabe keine Reaktion, während sie am 17ten und 21ten Tage nachher Brom in der C.F. nachweisen konnten. ROTKY untersuchte einen



Epileptiker, der während 10 Tagen im ganzen 30 gr Brom erhalten hatte. Er konnte jedoch kein Brom in der C.F. nachweisen. Das gleiche war mit drei an Hysterie leidenden Patienten, welche während 6—14 Tagen Brom erhalten hatten, der Fall. WALTER erhielt dagegen mit der C.F. durchschnittlich vier Tage nach Beginn einer täglichen Bromnatriumzufuhr von 4 gr positive Reaktion. Eine positive Reaktion erhielt er frühestens zwei Tage und spätestens fünf Tage nach dem Beginn der Bromzufuhr. An einem Patienten, welcher auf Grund des Verdachtes von Tumor einer Trepanation unterzogen worden war, konnte der Verfasser am dritten Tage nach Beginn einer kontinuierlichen Brombehandlung, Brom nachweisen. Nach fünf Tagen wurde mit dem Mittel ausgesetzt. Durch eine bei der Trepanation entstandene Fistel konnte die C.F. täglich untersucht werden und zeigte diese bis zu zehn Tagen nach abgeschlossener Brombehandlung positive Bromreaktion.

An Katzen, Hunden und anderen Tieren konnten STERN und GAUTIER den Übergang des Broms in die C.F. feststellen.

LEWANDOWSKI konnte an Hunden und Kaninchen nach der intravenösen Injektion von *Ferrocyanatrium*, keinen Übergang dieses Stoffes feststellen. Dies gelang CAVAZZANI auch nach einer intraperitonealen Injektion nicht. STERN und GAUTIER haben an Hunden und Meerschweinchen sowohl nach subkutaner als auch nach Injektion in die Gefäße den Stoff 20 Minuten und 6 Stunden nach den Injektionen in der C.F. nicht nachweisen können. Nach STERN und GAUTIER sollen ACHARD, LÖEPER et LAUBRY nach der Zufuhr des fraglichen Stoffes denselben an Menschen in der C.F. nicht haben nachweisen können.

In Bezug auf den Übertritt des *Quecksilbers* in die C.F. haben RAYMOND und SICARD insofern ein positives Resultat erhalten, als sie in einem Falle von chronischer Quecksilbervergiftung (durch Berufsausübung zugezogen) die Anwesenheit des Metalles in der C.F. feststellen konnten. Dieses Vorkommen konnte indessen unter anderen Verhältnissen von späteren Forschern nicht bestätigt werden. So konnten LAUNOY und LEROUX in sechs Fällen, von denen fünf einen deutlich erhöhten Zellengehalt der C.F. aufwiesen, nach Kalomelinjektionen kein Quecksilber konstatieren. Einer dieser Patienten ist während 3<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Jahren, wenn auch mit gewissen Intervallen, dauernd mit Quecksilber behandelt worden. Auf die gleiche Weise hat SICARD (2) in der C.F. von Personen, die sich auf Grund ihres Berufes eine Vergiftung zugezogen haben, kein Quecksilber nachweisen können. Das gleiche war mit an Tabes dorsalis und Paralyse generale leidenden Patienten, die unter Quecksilberbehandlung standen, der Fall. LASAREW wie auch RÖTKY konnten auch in Fällen von Tabes dorsalis undluetischen Meningomyeliten trotz Quecksilberbehandlung das Fehlen von Quecksilber in der C.F. feststellen. In einem Falle von akuter Quecksilbervergiftung hat LASAREW in 100 ccm Blut nicht weniger als 0.08 mg Quecksilber konstatiert, aber in der C.F. konnte er auch in diesem Falle kein Quecksilber nachweisen. LOMHOLT untersuchte die C.F. einer Person, diea<sup>u</sup>



akuter Quecksilbervergiftung verschieden ist. Er konnte in 12 ccm C.F. (welche allerdings nach Eintritt des Todes erhalten wurde) 0.01—0.02 mg des Stoffes nachweisen. Weiters führte er zwei Analysen mit der C.F. aus, welche von einer Anzahl unter Quecksilberinunktionskur stehender Personen erhalten worden war. Die meisten dieser Patienten hatten nur ein bis zwei Inunktionen, aber einige von ihnen hatten bis zu 20—30 erhalten. Die bei jeder Analyse verwendete Menge C.F. betrug ca 300 ccm. Bei den zwei ausgeführten Untersuchungen wurden resp. Spuren und 0.04 mg Quecksilber gefunden.

In einem Fall von Bleimeningitis konnten MOSNY und MALLOIZEL in der C.F. die Anwesenheit von *Blei* nachweisen, während MARIE und GOUJÉT nach STERN und GAUTIER in einem Falle von Saturnismus Blei festgestellt haben sollen.

OLMER und TIAN (1) haben Gelegenheit gehabt, die C.F. einer Person zu untersuchen, die mit *Thallium*, welches zu Enthaarungszwecken angewendet wurde, vergiftet worden waren. Das Metall konnte in der C.F. in einer 0.02 mg per Liter betragenden Menge festgestellt werden. Es fanden sich indessen rote Blutkörperchen in der Flüssigkeit, und da die Thalliummenge nach dem Abzentrifugieren derselben erheblich vermindert wurde, so ist es ja denkbar, dass sich die ganze Thalliummenge in der C.F. von diesen hergeleitet hat. In einem anderen Falle (2) haben die Verfasser Lithiumsalicylat verwendet. Dieses wurde während sieben Tagen in einer Dosis von 2 gr per Tag zugeführt. Nach dieser Zeit wurden in der C.F. 0.07 mg Lithium per Liter gefunden. In einem anderen Falle mit zehntätiger Zufuhr wurden 0.014 mg per Liter festgestellt. Die Verfasser erwähnen, dass ACHARD und LOEPER den fraglichen Stoff unter den gleichen Bedingungen nicht gefunden haben. Sie glauben jedoch, dass dies auf mangelhafte Technik beruhen dürfte. In den Fällen von TIAN und OLMER waren die Meningen und die C.F. nicht nachweisbar verändert.

Hinsichtlich des Vorkommens von *Arsen* in der C.F. gibt es, soweit ich habe finden können, keine Angaben, ob dieses in der C.F. normal vorkommen kann. Weiters findet man nur wenige Angaben darüber, ob Arsen in der C.F. nach der Zufuhr von anorganischem Arsen vorkommen kann. So erwähnt HALL, dass er an Patienten nach der intramuskulären Injektion von Natriumarsenat kein Arsen in der C.F. (normal?) hat nachweisen können. Auch mit Patienten, welche an *Tabes dorsalis* oder *Cerebrospinalles* litten, hat er Keines erhalten können. Die Dosis schwankte während drei bis sieben Tagen zwischen 8 und 10 mg täglich. ROTFELD und SCHILLING-SIENGALOWICZ konnten bei Hunden auch bei experimenteller Arsenvergiftung kein Arsen in der C.F. nachweisen.

Einzelne Mitteilungen über die Untersuchung der C.F. auf Arsen nach der Behandlung von Patienten mit *kakodylsaurem Natrium* gibt es. So konnte LORENZ an Patienten, welche *kakodylsaures Natrium* in grossen bis zu 1 gr auf einmal betragenden Dosen intravenös erhalten haben, das Vorkommen von Arsen in der C.F. (normal?) eine

Stunde nach der Injektion feststellen. Wurde die Dosis jedoch herabgesetzt, so dass nur 0.8 gr injiziert wurden, so konnte weder nach 6, noch nach 12 Stunden Arsen nachgewiesen werden. Auch nach kleineren Dosen des fraglichen Stoffes wurde keine Arsenreaktion erhalten.

HALL konnte an Patienten, die an Tabes oder Cerebrospinallues litten und die während ein bis zwölf Tagen eine Dosis von drei bis neun Grains kakodylsaurem Natrium täglich intramuskulär injiziert erhielten, Arsen in der C.F. nachweisen.

MUCHA konnte an einem Patienten, dem 0.4 gr *Salvarsan* intramuskulär injiziert wurden, bei einer Lumbalpunktion die <sup>1</sup>/<sub>2</sub> Jahr nach der Injektion ausgeführt wurde, Spuren von Arsen in der C.F. nachweisen. Nach WECHSELMANN konnte LOEB in Fällen von Lues mit Reizung der Meningen nach *Salvarsan*injektionen kein Arsen in der C.F. nachweisen. WECHSELMANN selbst ist der Ansicht, dass das Arsen nach *Salvarsan*injektionen in die C.F. übertritt, denn wenn er die bei einer Reihe von Lumbalpunktionen erhaltene Flüssigkeit zusammenmischte, so konnte er in dieser grösseren Flüssigkeitsmenge Spuren von Arsen nachweisen. Er glaubt also, dass man mit zu kleinen Mengen arbeitet, um die Anwesenheit von Arsen in der C.F. feststellen zu können. Zur gleichen Ansicht ist laut SCHÖNFELD (1) auch LANGE gekommen. STÜHMER (1) hat bei wiederholten Untersuchungen 12—24 Stunden nach *Neosalvarsan*injektionen kein Arsen in der C.F. gefunden. Doch vermutet er, dass Arsen in die C.F. übergeht, da das injizierte Präparat die Neigung zeigt, sich in den Meningen niederzuschlagen.

SICARD und BLOCK untersuchten die C.F. von Patienten, welche an Nervenlues litten, auf einen eventuellen Gehalt an Arsen. In 7 Fällen wurde *Salvarsan* in zwischen 0.4 bis 0.5 gr schwankenden Dosen intramuskulär injiziert und in keinem dieser Fälle konnte Arsen in der C.F. nachgewiesen werden. Wurde dagegen die intravenöse Administrationsweise angewendet, so konnten <sup>1</sup>/<sub>2</sub>—1 Stunde nach der Injektion in 5 ccm Flüssigkeit nicht weniger als 0.02—0.03 mg Arsen nachgewiesen werden. Über die Beschaffenheit der C.F. wird nichts angegeben.

ENGMAN, BUHMAN, GORHAM and DAVIS haben 2—5 Tage vor der Lumbalpunktion *Salvarsan* in einer Dosis von 0.9 gr injiziert. Die Patienten litten in allen vier untersuchten Fällen an einer Nervensyphilis mit ausgebreiteter Paresis und stark veränderter C.F. Der Zellengehalt derselben wechselte zwischen 32 und 112; Globulinreaktion positiv; Wassermannreaktion des Blutes positiv. In keinem dieser Fälle konnte Arsen in der C.F. nachgewiesen werden.

RAVAUT hat 33 Patienten, welche alle an Syphilis im sekundären Stadium litten, untersucht. In 22 der Fälle war die Albuminreaktion der C.F. erhöht und in 29 die Anzahl der Zellen. Alle Patienten wurden mit *Salvarsan* intravenös(?) behandelt. Es wurden 1—4 Injektionen mit einer im ganzen zwischen 0.6 und 1.8 gr schwankenden Menge verabreicht. Die Lumbalpunktion wurde an diesen Patienten mit einem Zeitintervall von wenigstens einem und

höchstens 14 Monaten nach der Salvarsaninjektion ausgeführt. In 27 der so untersuchten Fälle wurde in der C.F. kein Arsen gefunden. Dagegen konnte in einem Fall, der 0.85 gr Salvarsan erhalten hat, bei einer Lumbalpunktion 11 Monate nach der Injektion Arsen in nachweisbarer Menge erhalten werden. In den fünf anderen Fällen wurden zusammen 1.8, 2.4, 2.4, 2.7, und 3.0 gr. salvarsan injiziert und resp. 3, 1, 4, 3 und 3 Monate nach der letzten Injektion lumbalpunktiert. Es wurde regelmässig eine Arsenreaktion erhalten. In allen Fällen konnte eine auffällige Erhöhung des Zellengehaltes und der Eiweiss menge festgestellt werden. Die Wassermannreaktion mit der C.F. war positiv. RAVAUT hat also mit geringeren Dosen als 1.8 gr mit einer einzigen Ausnahme, wo er nach einer Injektion von 0.85 gr Spuren von Arsen nachweisen konnte, kein Arsen in der C.F. erhalten. Das auffallende bei seinen Arsenfunden ist die Erscheinung, dass das Arsen so lange Zeit (bis zu vier Monaten) in der C.F. verblieben ist.

CAMP hat 17 Fälle von Syphilis untersucht, von denen jedoch nicht alle an Nervensyphilis litten. Er injizierte Salvarsan intravenös in einer Dosis von 0.6 gr. Die Lumbalpunktionen wurde nach zwischen 15 Minuten bis 40 Stunden schwankenden Zeitintervallen ausgeführt. Nur in einem einzigen von diesen Fällen, bei dem die Lumbalpunktion 15 Stunden nach der Injektion vorgenommen wurde, konnte Arsen in der C.F. festgestellt werden. CAMP ist jedoch nicht ganz sicher, dass es sich in diesem Falle um Arsen gehandelt hat. In 8 der Fälle erreichte die Zellenanzahl 4—75 per ccm, während die anderen Fälle eine Zellenanzahl von 1—3 per ccm aufwiesen. Die Globulinmenge war in 7 Fällen erhöht.

CITRON fand nach der intravenösen oder subkutanen Injektion kein Arsen in der C.F.

Dagegen hat BENEDICT in vier Fällen Arsen in der C.F. gefunden. Die Mengen entsprachen  $1\frac{6}{10}$ — $1\frac{10}{10}$  des im gleichen Blutquantum enthaltenen Arsens. Dieses betrug während der ersten  $3\frac{4}{10}$  Stunden nach der Injektion höchstens 0.1 mg Arsen per 20 ccm Blut.

HALL hat an drei Patienten, von denen einer an Tabes dorsalis und zwei an Lues ohne näher angegebener Art litten, nach intravenöser Injektion von 0.5 gr Neosalvarsan bei Lumbalpunktionen, welche  $1\frac{1}{2}$ , 6 und 24 Stunden nach der Injektion ausgeführt wurden, kein Arsen in der C.F. gefunden. Nach der Injektion von 0.4 gr Salvarsan konnte er dagegen in zwei Fällen 24 Stunden später die Anwesenheit von Arsen in der C.F. nachweisen. Der eine dieser Fälle litt an Tabes dorsalis, der andere an Lues cerebrospinalis. In zwei anderen Fällen mit verschiedenen Krankheiten konnte er indessen kein Arsen finden.

Ohne nähere Einzelheiten anzugeben, erwähnt ADLER, dass er bei Lumbalpunktionen, welche 24—28 Stunden nach der intravenösen Injektion von 0.45—0.90 gr Neosalvarsan ausgeführt wurden, kein Arsen in der C.F. vorgefunden hat. In einem anderen Fall,

bei dem diese 15 Stunden nach der Injektion vorgenommen wurde, konnte auch kein Arsen festgestellt werden.

BALZER und CONDAT fanden in einem Falle von Meningoencephalitis im Zusammenhang mit Salvarsaninjektionen Arsen in der C.F. Diese zeigte stark erhöhten Zellen- und Albumingehalt, sowie positive Wassermannreaktion.

Einige Autoren haben mit verschiedenen Verfahren versucht, die Möglichkeiten für den Übergang von in den Organismus eingeführten organischen Arsenpräparaten in die C.F. zu erhöhen. So haben TINEL und LEROID Versuche mit Kaninchen ausgeführt, bei denen sie durch eine Injektion von nucleinsaurem Natrium in den Cerebrospinalkanal eine Reizung der Meningen hervorgerufen haben. Wenn sie hierauf 0.4 gr Salvarsan intravenös injizierten, so konnten sie in der C.F. regelmässig Arsen nachweisen. BARBAT hat seinen Patienten unmittelbar nach der intravenösen Injektion von 0.4 gr Salvarsan soviel C.F. als nur möglich entnommen. Er erhielt in den verschiedenen Fällen 30—60 ccm. In 31 % dieser Fälle zeigte sich die C.F. arsenfrei, während in 27 % Spuren nachgewiesen werden konnten. 42 % dieser Fälle enthielten eine Arsenmenge, die durchschnittlich 0.002 mg per 10 ccm betrug. In allen diesen Fällen handelte es sich um Cerebrospinallues mit Paresis oder um Tabes dorsalis. Weiters hat BARBAT 24 Stunden später C.F. entnommen. Bei dieser Gelegenheit erhielt er ca 20 ccm. In 25 von 26 so untersuchten Fällen konnte er Arsen nachweisen. In zwei der Fälle nur Spuren von Arsen in der übrigen 23 fand er im Mittel 0.0025 mg per 10 ccm. Nach der Injektion von Serum in den Cerebrospinalkanal vor der intravenösen Salvarsaninjektion konnten HALL, CALLENDER und HOLMBLAD in ca  $\frac{1}{3}$  von 18 untersuchten Fällen Arsen in der C.F. nachweisen. 17 dieser Fälle litten an Tabes dorsalis oder Lues cerebrospinalis.

MEHRTENS und MAC ARTUR konnten dagegen in Fällen von Neurosyphilis, wenn sie die C.F. nach der intravenösen Injektion von Arsphenamin vollständig entnahmen keine Erhöhung der Anzahl Fälle, in denen Arsen in der C.F. nachgewiesen werden konnte, feststellen. In 44 untersuchten Fällen ohne eine solche Entnahme konnten sie in 43 % Arsen nachweisen. Hatten sie jedoch die Meningen durch die Injektion von Pferdeserum in den Cerebrospinalkanal gereizt, so konnten sie in nicht weniger als 92 % der untersuchten 40 Fälle Arsen feststellen.

CORBUS, O'CONOR, LINCOLN und GARDNER haben die Arsenmenge in der C.F. im Zusammenhang mit Neoarsphenamin-Injektionen dadurch zu erhöhen versucht, dass sie eine hypertone Salzlösung intravenös injizierten. Bei der Injektion der hypertonen Salzlösung entsteht ein niedriger Druck in der C.F. Die Verfasser injizierten zuerst 100 ccm Kochsalzlösung und 6 Stunden nachher 0.9 gr Neoarsphenamin. Eine bis zwei Stunden nach dieser Injektion wurde eine Lumbalpunktion ausgeführt. Alle der untersuchten Fälle (28 an der Zahl) litten entweder an Tabes dorsalis oder an Lues cerebrospinalis, und alle mit Ausnahme eines Falles, haben bei Beginn



der Behandlung serologische Symptome auf Lues gezeigt. Bei der Lumbalpunktion war der Druck im allgemeinen normal; in einzelnen Fällen war er erhöht. Die Wassermannreaktion war in 21 Fällen positiv und die Zellenanzahl betrug in 18 Fällen 0—3 und in 10 Fällen 4—38 per ccm. In drei Fällen war die Wassermannreaktion negativ und auch die Zellanzahl nicht erhöht. Die Arsenmenge betrug in 16 Fällen nur Spuren und in neun Fällen wechselte sie zwischen 0.004 und 0.02 mg per 10 ccm. In einem Falle betrug die Arsenmenge in der gleichen Menge C.F. nicht weniger als 0.1 mg. In zwei Fällen konnte kein Arsen festgestellt werden. Die Arsenmenge in der C.F. wurde nicht mit der Zellenanzahl erhöht. So wurden in einem Falle mit 38 Zellen per ccm nur Spuren von Arsen gefunden, während der Fall, welcher in 10 ccm 0.1 mg Arsen zeigte, nur eine Zelle per ccm enthielt. Im ersten Falle war die Wassermannreaktion positiv, im letzteren negativ.

Weiters ist eine von BERKENAU ausgeführte Untersuchung zu erwähnen. Dieser konnte mit der C.F., welche 1—6 Stunden nach der intravenösen Injektion von Neosalvarsan entnommen worden war, in keinem Falle eine positive Reaktion nach ABELIN erhalten.

MESTREZAT et GAUJOUX (1—5) haben bei gewissen Arten von Meningitis nach der Zufuhr von *Natriumnitrat* eine erhebliche Steigerung der in der C.F. normal vorkommenden Nitratmenge feststellen können. Die normale Menge beträgt nach ihren Analysen ca 10 mg per Liter C.F. Wenn sie in Fällen von tuberkulöser Meningitis an einem Tage eine Menge von 1—3.3 gr Natriumnitrat zuführten, so erhielten sie eine bedeutende Steigerung der Nitratmenge in der C.F. Diese schwankte in den verschiedenen Fällen zwischen 75 und 190 mg per Liter. Bei anderen Formen von Meningitis, wie Meningococcemeningitis,luetischer Meningitis etc. fanden sie dagegen entweder gar keine oder auch nur eine relativ unbedeutende Erhöhung der Nitratmenge in der C.F. Diese betrug höchstens 50 mg per Liter.

## B. Organische Stoffe.

Von *organischen* Verbindungen, welche als Medikament verwendet werden, ist es vor allem *Salicylpräparate* und *Urotropin*, welches in Bezug auf den Übergang in die C.F. untersucht worden ist. So hat CROWE sowohl an Menschen als auch an Hunden nach der Zufuhr von Urotropin die Anwesenheit dieses Stoffes in der C.F. konstant nachweisen können. HALD hat gezeigt, dass sich der Hexamethylengehalt des Blutes ungefähr doppelt so hoch, wie der der C.F. hielt. In der C.F. konnte er das Salz <sup>3</sup>/<sub>4</sub> Stunden nach der Zufuhr — ob diese nun per os oder intravenös geschehen ist — nachweisen. HALD hat in seinen Fällen mit der C.F. immer positive Reaktion erhalten. Seine Fälle waren teils normale, die weder subjektive noch objektive Symptome einer Nervensystemerkrankung zeigten, und teils solche, die an Meningitis von im allgemeinen akuter Natur litten. Während den ersten 5 Stunden nach der



Zufuhr in einer bis zu 1 gr betragenden Dosis des Stoffes konnte die Konzentration in der C.F. Werte erreichen, die zwischen 1:20000 und 1:50000 gelegen sind. 48 Stunden nach der zuletzt verabreichten Dosis konnte mit der C.F. keine Reaktion mehr erhalten werden. Der Verfasser konnte im Auftreten des Hexamethylentetramins in der C.F. bei intakten und veränderten Meningen keinerlei Unterschied feststellen.

Nach WEINREICH hat IBRAHIM in 17 Fällen, vorzugsweise in Säuglingsalter, mit der C.F. regelmässig eine Urotropinreaktion erhalten. Diese Reaktion wurde im allgemeinen zwei Tage nach dem Aufhören mit der medikamentösen Behandlung negativ. IBRAHIM glaubte den Schluss ziehen zu können, dass man, falls die Reaktion länger als drei Tage positiv verblieb, die Diagnose Hydrocephalus stellen könne; WEINREICH konnte indessen diese Annahme bei der Untersuchung von 10 Säuglingen, von denen 8 an Hydrocephalus litten, nicht bekräftigen. In Übereinstimmung mit seinen Vorgängern hat WEINREICH nach der Zufuhr von Hexamethylentetramin mit der C.F. stets eine Reaktion auf den fraglichen Stoff erhalten. Die Menge des zugeführten Salzes hatte für das Erhalten der Reaktion keine entscheidende Bedeutung. USENER, ROTKY u. a. haben bei verschiedenen Krankheiten ebenfalls regelmässig Urotropin in der C.F. nachweisen können, wenn dieses dem Organismus zugeführt worden ist.

LIVON et BERNARD haben gezeigt, dass die C.F. von Hunden, welche *Salicylsäure* oder deren Salze per os oder mit Injektion erhalten haben, eine Salicylsäurereaktion gegeben hat. Dieses Resultat ist später oft von anderen Forschern bestätigt worden. So von BOCHFONTAINE an Hunden, von DIXON und HALLIBURTON (2) an Ziegen und von STERN und GAUTIER an Katzen. Hunden und anderen Tieren; dies sowohl nach intravenösen subkutaner als auch nach der Zufuhr per os. Die letzteren Verfasser haben die Anwesenheit des Stoffes in der C.F. 1—17 Stunden nach der Zufuhr festgestellt. Die grösste Dosis betrug 1 gr.

REDLICH, PÖTZL und HESS haben an Menschen mit tuberkulöser Meningitis und Epilepsie nach der Zufuhr von *salicylsaurem Natrium* mit der C.F. keine Salzreaktion erhalten. Zum gleichen Resultat ist ROTKY bei Diplococcenmeningitis und SICARD (2) in einem Falle von Tumor cerebri gekommen. CASTAIGNE hat an normalen Menschen dieselben Verhältnisse festgestellt.

ROTKY konnte in einem Falle von Emphysema pulmonum, in welchem *Diuretin* verabreicht wurde, diesen Stoff in der C.F. nicht wiederfinden. Das gleiche Verhältnis konnte er mit Bezug auf *Pyramidon* an einem Patienten feststellen, der an Tumor hypophyseosis litt und dem während vier Tagen täglich ein gr dieses Stoffes verabreicht worden ist.

Von anderen Stoffen, deren Übergang in die C.F. nach der Einführung derselben in den Organismus untersucht worden ist, haben LEWANDOWSKI an Schafen und STERN und GAUTIER an Katzen, Hunden etc. gefunden, dass *Strychnin* nach der Injektion in der

C.F. auftritt. Nach STERN und GAUTIER konnte LA VALLE dies an einem Hund dagegen nicht feststellen.

STERN und GAUTIER haben einige Untersuchungen mit *Curare* und *Adrenalin* ausgeführt. Sie konnten keinen dieser Stoffe in der C.F. nachweisen. Hinsichtlich des Adrenalins stellen sie sich indessen die Frage, ob die Abwesenheit dieses Stoffes nicht möglicherweise darauf beruht, dass das Adrenalin im Organismus abgebaut wird. Ein positives Resultat erhielten diese Forscher indessen, wenn sie mit *Atropin*, *Morphin* und *Santonin* arbeiteten. Alle Versuche von STERN und GAUTIER wurden an Tieren ausgeführt.

Eine Anzahl von Forschern hat sich mit der Frage beschäftigt, ob in den Organismus eingeführte Farbstoffe verschiedenen Art in die C.F. übergehen können. Die meisten dieser Versuche wurden an Tieren, einige jedoch und an Menschen ausgeführt.

SCHLÄPFER erwähnt, dass er bei den intravenösen Injektion von *Kongorot*, an Kaninchen keine Färbung der C.F. erhalten habe. GOLDMANN hat nach der Injektion von *Pyrrholblau* an Ratten und Mäusen eine schwache Färbung bekommen. BOUFFARD konnte dagegen bei Versuchen an Meerschweinchen, Ratten und Kaninchen mit »*Toluidin + Acid. H.*» (saures Toluidin) keine Färbung der C.F. konstatieren.

MALMÉJAC und LIOUST teilen einen Fall mit, an dem sie den Übergang von *Pikrinsäure* in die C.F. festgestellt haben. Das Individuum hat diese in Simulierungsabsicht eingenommen. Im Anschluss hieran haben STERN und GAUTIER eine Anzahl von Untersuchungen an Kaninchen, Katzen, Hunden und Meerschweinchen ausgeführt. Die Pikrinsäure wurde in die Gefäße injiziert. Das Resultat war insofern abweichend, als an Tieren der gleichen Art und welche den Stoff unter denselben Bedingungen erhalten hatten, die Anwesenheit desselben in der C.F. teils festgestellt und teils nicht festgestellt werden konnte.

Bei Tierversuchen mit anderen Farbstoffen haben STERN und GAUTIER verschiedene Resultate erhalten. Bei Versuchen mit *Eosin* und *Tusch* war die Reaktion positiv, bei Versuchen mit *Fluorescein* und *Uranin* negativ und bei solchen mit *Methylenblau* in der Regel auch negativ.

LERI hat an tuberkulöser Meningitis leidenden Kindern eine Dosis von 0.5 gr *Methylenblau* injiziert oder per os zugeführt. Er konnte jedoch bei keiner der verwendeten Administrationsweisen einen Übergang desselben in die C.F. feststellen. MAGELHÄS ist zum gleichen Resultat gekommen. REDLICH, PÖTZL und HESS haben an Epileptikern, welche während 24 Stunden dreimal 0.3 gr erhielten, den Übergang in die C.F. auch nicht nachweisen können. Die C.F. war bei der Lumbalpunktion, welche  $\frac{3}{4}$  und  $1\frac{3}{4}$  Stunden nach der letzten Dosis ausgeführt wurde, wasserklar. CASTAIGNE erhielt dagegen in Fällen von Urämie eine Blaufärbung der C.F. In drei Fällen von Epilepsie konnte er indessen in Übereinstimmung mit früherem ein negatives Resultat konstatieren. Nach STERN und GAUTIER

hat SICARD an Tabespatienten keinen Übergang des Methylenblaus in die C.F. feststellen können.

Ziemlich umfassende Untersuchungen wurden an Menschen mit *Uranin* ausgeführt. So hat RÖTKY, ohne dass nähere Einzelheiten angegeben werden, in drei Fällen nach der Verabreichung von 3 gr *Uranin* eine Gelbfärbung der C.F. erhalten. KAFKA injizierte Kaninchen 40 ccm einer 20 %-igen *Uraninlösung*. Er konnte den Übergang dieses Stoffes in die C.F. nicht feststellen; bei Versuchen mit Kröten erhielt er jedoch mit dem gleichen Stoffe eine Färbung der C.F. Weiter hat er fünf Fälle von *Dementia praecox*, 8 Fälle von *Paralysie generale* und je einen Fall von *Arteriesclerosis*, *Lues cerebrospinalis* und *Epilepsie* untersucht. In den Fällen von *Paralysie generale* erhielt KAFKA 2—4 Stunden nach der Eingabe einer Dosis von 5—8 gr *Uranin* bei der Lumbalpunktion eine Flüssigkeit, die entweder klar war oder auch eine leichte Fluoreszenz aufwies. 8—14 Stunden nach der Einnahme der Dosis zeigte sie eine mehr oder weniger starke Gelbfärbung. In den anderen Fällen war die Flüssigkeit nach 2—4 Stunden entweder farblos oder sie zeigte eine Spur von Fluoreszenz. Nach 8—9 Stunden war sie allerdings deutlich fluoreszierend, aber doch nicht so stark uranhaltig, als dass man von einer deutlichen Gelbfärbung hätte sprechen können. KAFKA fasste seine Resultate wie folgt zusammen:

»1. Der Übertritt des Uranins in die C.F. scheint bei Paralyse nach zwei Stunden zu beginnen, bei Nichtparalyse zu gleicher Zeit oder später.«

»2. Wir finden die Cerebrospinalflüssigkeit der Nichtparalyse nach zwei Stunden farblos oder kaum messbar fluorescent, jene der Paralyse zeigt zu dieser Zeit meist einen Uraningehalt von 1 : 2 000 000 und mehr. Nach ca 8 Stunden ist der Farbstoffgehalt des Liquors der Nichtparalytiker auf 1 : 2 000 000 (und weniger) gestiegen, jener der Paralytiker auf 1 : 750 000 und kann nach 12—14 Stunden 1 : 250 000 erreichen, während die Spinalflüssigkeit der Nichtparalytiker auch nach dieser Zeit die nach 2—4 Stunden erreichte Menge nicht oder nur um ein Geringes überschreitet.«

»3. Die erhöhte Permeabilität der paralytisch affizierten Meningen scheint sich also aus diesen Versuchen zu ergeben.«

SCHÖNFELD (2) hat an 18 an Gonorrhoe leidenden Patienten ebenfalls den Übergang des Uranins in die C.F. untersucht. Die Patienten erhielten zwischen 6 und 8 gr schwankende Dosen per os. In keinem der fünf Fälle, die während der unmittelbar auf die Zufuhr der letzten Dosis folgenden drei Stunden lumbalpunktiert wurden, konnte ein nachweisbarer Übergang in die C.F. festgestellt werden. Während der darauffolgenden drei bis vier Stunden wurde dagegen in 6 von 17 vorgenommenen Lumbalpunktionen, eine Fluoreszenz erhalten. Das gleiche Verhältnis wurde in einem Falle erhalten, bei dem die Lumbalpunktion 16—17 Stunden nach der Verabreichung der Dosis ausgeführt wurde. Von allen diesen Fällen zeigte nur ein einziger eine solche Veränderung des Liquors, dass die Reaktion von Nonne schwach positiv ausfiel. Ein anderer Fall zeigte allerdings

auch einen positiven Nonne, aber dürfte dies wahrscheinlich auf eine Blutbeimengung beruht haben. Etwas andere Resultate erhielt SCHÖNFELD (2) bei ähnlichen Versuchen mit 22 Patienten, die an Syphilis litten. Von diesen zeigten sechs eine Veränderung des Liquors (drei positiven Nonne und erhöhte Zellanzahl, sowie drei nur positiven Nonne). In fünf von diesen Fällen mit Liquorveränderung konnte er den Übergang von Uranin in die C.F. feststellen. Dies war auch in einer gewissen Anzahl anderer Fälle ohne solche Liquorveränderungen und in einem Falle von Paralyse generale der Fall. Im ganzen konnte SCHÖNFELD in 45 % seiner Fälle Uranin nachweisen. Bei seinen Versuchen mit an Gonorrhoe leidenden Personen konnte er dies nur in 30 % feststellen. Was den Zeitpunkt des Übertrittes des Uranins betrifft, sagt der Verfasser: »Der Zeitpunkt des Übertrittes liegt bei den Tripperkranken etwa drei Stunden nach der Einnahme und hat seinen Höhepunkt nach etwa 5—6 Stunden, bei den Syphiliskranken beginnt der Übertritt bereits nach einer Stunde und hat seinen Höhepunkt nach etwa 5—6 Stunden erreicht.« Weiters erwähnt er, dass in den Fällen von Paralyse generale ein besonders starker Übertritt von Uranin stattzufinden scheint.

SCHÖNFELD (2) hat auch *Argoflavin* und *Indigokarmin* intravenös injiziert. Ersteres wurde zwei Syphilitikern mit schwach positivem Nonne der C.F. und einem Patienten der an Gonorrhoe ohne Veränderung der C.F. litt, injiziert. In keinem dieser Fälle hat er 1—1<sup>1</sup>/<sub>4</sub> Stunden nach der Injektion eine Färbung der C.F. erhalten. Den letzteren Stoff injizierte er 20 Patienten, von denen 13 an Gonorrhoe, 6 an Syphilis, sowie einer an Paralyse generale litt. Von den Gonorrhoeefällen zeigten vier schwach positiven Nonne. Im Übrigen wird nichts über die C.F., mit Ausnahme eines Syphilisfalles der 25.8 Zellen (per emm?) hatte, erwähnt. Die Fälle wurden 1—8 Stunden nach den Injektionen von Indigokarmin lumbalpunktiert und es konnte in keinem Falle eine Verfärbung der C.F. gefunden werden.

*Übersicht über die Resultate mit Hinsicht des Auftretens in der C.F. von dem Organismus zugeführten Stoffen.*

Hinsichtlich eines Übertrittes von Jod beim Menschen liegen einige Untersuchungen vor, die in verschiedene Richtungen weisen. So glaubten SICARD, WIDAL, SICARD et MONOD, GRIFFON, SICARD et BRÉCY, dass die Jodreaktion mit der C.F. nach der Jodkaliumzufuhr nur bei tuberkulösen Meningiten erhalten werde, während man sie beispielsweise bei Paralyse generale (SICARD), oder bei Cerebrospinalmeningiten und solchen anderer als tuberkulöser Natur vermissen sollte. (WIDAL, SICARD et MONOD). Diese Ansicht konnte indessen nicht aufrecht erhalten werden, nachdem LERI, GUINON et SIMON, CARRIÈRE, DUBREUIL, REDLICH, PÖTZL und HESS u. a. teils bei tuberkulösen Meningiten nach der Zufuhr von Jodkalium in verschiedener Form, mit der C.F. keine Jodreaktion erhalten haben und teils bei Meningiten nicht tuberkulöser Natur eine Jodreaktion feststellen konnten.

Wenn auch die bei den verschiedenen Gelegenheiten ausgeführten Untersuchungen teilweise verschiedene Resultate ergeben haben, so



konnte Jod vor doch allem in jenen Fällen in der C.F. nachgewiesen werden, die Zeichen für eine ernstere Reizung der Meningen aufwiesen haben. Jodfunde in der C.F., welche in Fällen von Erkrankung des Nervensystems gemacht wurden, die keine Symptome für eine Reizung der Meningen aufwiesen, kommen nur sporadisch vor; nämlich in zwei Fällen von Epilepsie (REDLICH, PÖTZL und HESS) und in zwei Fällen von Urämie (CASTAIGNE). Dies galt jedoch nur solange, bis ACHARD et RIBOT unter Zuhilfenahme einer empfindlicheren Methode fanden, dass Jod nach der Zufuhr von Jodkalium immer in die C.F. übergeht, wenn auch keine Symptome einer Reizung der Meningen vorliegen. Dieses Resultat wurde, wie erwähnt, durch die Untersuchungen von OSBORNE vollständig bestätigt. Als allgemeine Zusammenfassung kan man sagen, dass das Auftreten von Jod in der C.F. insoferne in einer gewissen Abhängigkeit vom Zustande der Meningen steht, als man bei entzündlichen Prozessen derselben in der überwiegenden Anzahl der Fälle die Anwesenheit von Jod in der C.F. mit mehr oder weniger empfindlichen qualitativen Bestimmungsmethoden feststellen kann. Mit empfindlicheren Methoden hat man in diesen Fällen nach der Zufuhr des fraglichen Stoffes eine bedeutend grössere Steigerung der Jodmenge in der C.F. feststellen können, als dies unter normalen Verhältnissen der Fall ist.

Die Untersuchungen, die ausgeführt wurden um zu konstatieren, ob man nach der Zufuhr von Bromsalzen, Brom in der C.F. nachweisen kann, haben in Übereinstimmung mit der in ähnlicher Absicht mit Jodsalzen ausgeführten auch zu nicht ganz einheitlichen Resultaten geführt. Im allgemeinen wurden die Untersuchungen, mit einigen einzelnen Ausnahmen, nach der Zufuhr von Bromsalzen an Patienten vorgenommen, die keine Symptome einer Reizung der Meningen anwiesen. Die meisten Untersuchungen wurden in Übereinstimmung mit der Verwendung der Bromsalze an Personen ausgeführt, die an Epilepsie litten. An diesen hat SUBSOL, dessen Resultate von OREFICI bestätigt wurden, weder nach der Zufuhr von grossen Brommengen während kürzere Zeit, noch nach der Zufuhr von kleineren Mengen während längerer Zeit, die Anwesenheit von Brom in der C.F. feststellen können. Auch ROTKY konnte dies nicht nach 10-tägiger Brombehandlung konstatieren und REDLICH, PÖTZL und HESS haben nach einer kürzeren Zeit Brombehandlung auch kein Brom in der C.F. finden können: sie erhielten jedoch nach einer Bromzufuhr während ca drei Wochen ein positives Resultat. In Übereinstimmung hiermit hat auch VITEMAN, nachdem der Stoff längere Zeit zugeführt worden war, Brom in der C.F. feststellen können.

WALTER versuchte zu ermitteln, nach welcher Zeit man Brom in der C.F. nach der Zufuhr von Bromsalzen frühestens nachweisen könne. Er hat an seinen Patienten, von denen die meisten entweder Epileptiker oder auch Psychopaten waren, nach relativ mässigen Bromkaliumdosen (4 gr tägl.) 2—5 Tage nach Beginn der medikamentösen Behandlung, Brom in der C.F. nachweisen können. Dass



das Brom nicht unmittelbar nach dem Aufhören mit der Verabreichung des Medikamentes aus der C.F. verschwand, konnte er in drei Fällen, von denen zwei an Epilepsie und einer an Tumor cerebri? litt, zeigen. Bei diesen hat während der letzten 7—10 Tage vor der Lumbalpunktion keine Bromkaliumzufuhr stattgefunden.

In der Erscheinung, dass Brom nach mehr oder weniger langer Zufuhr im allgemeinen in der C.F. hat nachgewiesen werden können hat man eine gewisse Übereinstimmung mit dem Auftreten von Jod in der C.F. nach der Zufuhr von Salzen zu suchen, indem es, wie ARCHARD und RIBOT erwähnt haben, keine vollkommene Barriere für ein Übertreten des Jods in die Flüssigkeit gibt. Es besteht nur ein relatives Hindernis, was durch die Untersuchungen von OSBORNE zur Gänze bekräftigt wird. Soweit mir bekannt ist, sind keine Untersuchungen über die Anwesenheit von Brom in der C.F. mit grösseren Mengen dieser Flüssigkeit ausgeführt worden und es lässt sich leicht denken, dass die negativen Resultate, welche gewisse Forscher (SUBSOL, OREFICI u. a.) erhalten haben, darauf beruhte, dass sie nicht mit hinreichend grossen Mengen von C.F. arbeiteten oder auch, dass die Methodik, die sie bei ihren Bestimmungen von Brom verwendet haben, nicht genügend empfindlich gewesen sind. Das beispielsweise von WALTER, REDLICH, PÖTZL und HESS nachgewiesene Verhältnis, dass Brom in der C.F., nachdem Bromsalz eine gewisse zeitlang zugeführt worden war, nachgewiesen werden konnte, während es dagegen früher nicht gefunden wurde, spricht dafür, dass die Konzentration des Broms in der C.F. erst nach einer gewissen Zeit der Zufuhr so gross geworden ist, dass man dasselbe mit den bisher zur Verwendung gelangten Methoden hat nachweisen können. Dies wird auch durch die Angabe von WALTER bekräftigt, dass die Bromreaktion, die er bei seinen Untersuchungen erhalten hat, allmählich mit der Verabreichung von Bromsalzen zugenommen hatte. Man kann also Anlass haben zu vermuten, *dass zwischen dem Verhalten von Brom und Jod der C.F. gegenüber kein auffallender Unterschied besteht und dass die Barriere, die das Erscheinen derselben in die C.F. verhindert, keine vollständige ist, sondern nur eine derartige, dass sie es auch unter normalen Verhältnissen zulässt, dass die Stoffe vom Blute in die C.F. übertreten.*

Hinsichtlich der *Quecksilbersalze* kann man ungefähr die gleichen Verhältnisse annehmen. Während längerer Zeit war nur ein einziger Fall bekannt, der dafür sprach, dass das Quecksilber wirklich in die C.F. übertreten könne, nämlich der von RAYMOND et SICARD. Später wurde LAUNOY und LEROUX, sowie LASAREW eine Anzahl von Untersuchungen ausgeführt. Diese konnten kein Quecksilber nachweisen und der letztere behauptete sogar, dass RAYMOND et SICARD Quecksilber nicht nachgewiesen hätten. Später wurde jedoch von LOMHOLT eine Untersuchung mit einer grösseren Menge C.F. ausgeführt und erhielt dieser einen positiven Quecksilberbefund wäre. Hinsichtlich des Überganges von Quecksilber in die C.F. sehen wir dass dasselbe in geringeren Mengen der fraglichen Flüssigkeit in der

Regel nicht hat nachgewiesen werden können. Diese Möglichkeit tritt jedoch bei der Untersuchung grösserer Mengen ein oder mit anderen Worten, wenn nur die Menge der C.F. und also auch die Quecksilbermenge genügend gross ist, sodass mit den jetzigen Methoden bestimmt werden diese kann, *so kann man auch den Übergang und das Vorkommen des Metalles in der C.F. feststellen.* Mit noch empfindlicheren Methoden als die, welche hier zur Verwendung gelangt sind, dürfte man also das Vorkommen des Stoffes in der Flüssigkeit auch in kleineren Mengen C.F., die von einer einzigen Person erhältlich sind, nachweisen können. Es erscheint also ziemlich sicher, *dass es auch für Quecksilber keine vollständige Barriere gibt, welche einen Übertritt des Metalls in die C.F. verhindern könnte.*

Diesen Angaben wird durch die von OLMER und TIAN (1 und 2) über das Vorkommen von *Thallium* und *Lithium* in der C.F. ausgeführten Untersuchungen einigermaßen bestätigt. Wurden diese Stoffe in den Organismus eingeführt, so konnten die Verfasser unter Zuhilfenahme sehr empfindlicher Methoden das Vorkommen derselben in der C.F. feststellen.

*Eisen* konnte bei experimentellen Tierversuchen in der C. F. nie nachgewiesen werden (CAVAZZANI, LEWANDOWSKI, STERN und GAUTIER). An Menschen konnten ACHARD, BOEPER und LAUBRY dieses dagegen feststellen.

Hinsichtlich, *Blei* erhielten MOSNY und MALLOIZEL ein negatives, MARIE und GOUJET dagegen ein positives Resultat.

*Arsen* ist der Gegenstand wiederholter Untersuchungen gewesen; ganz besonders gilt dies für die Zeit nach dem Beginn der Einführung von Salvarsanpräparaten in die Syphilisbehandlung.

Nach der Zufuhr von anorganischem Arsen konnte weder an Menschen noch an Tieren Arsen in der C.F. konstatiert werden (HALL, ROTHFELD und SCHILLING-SIENGALOWICZ).

Nach der intravenösen Injektion von grossen Dosen *kakodylsaurem Natrium* hat man allerdings Arsen in der C.F. gefunden. Dies war jedoch nicht nach kleineren Dosen (LORENZ) und auch nicht nach der intramuskulären Injektion an Patienten die an Nervenlues litten, der Fall (HALL).

Die ziemlich zahlreichen Untersuchungen, welche ausgeführt wurden um davon Kenntnis zu erhalten, ob Arsen nach der Injektion von *Salvarsanpräparaten* in die C.F. übertritt, sind, soweit ich habe finden können, ausschliesslich mit Patienten vorgenommen worden, die an Syphilis, mit mehr oder weniger ausgesprochenen Symptomen des Nervensystems, litten. Was die Beschaffenheit der C.F. betrifft so kommt es oft vor, dass darüber nichts erwähnt wird. Oft wird auch nicht angegeben, an welcher Krankheit die Patienten gelitten haben; da sie indessen mit antiluetischen Mitteln behandelt wurden, so würde die Krankheit wahrscheinlich erwähnt worden sein, wenn sie nicht Syphilis gewesen wäre.

Die Angaben über ein Auffinden oder Nichtauffinden von Arsen nach den Injektionen von verschiedenen Salvarsanpräparaten — seien

diese nun intravenös, intramuskulär oder subkutan vorgenommen worden — schwanken sehr. Wie man findet, haben die verschiedenen Forscher nach der Injektion von Salvarsanpräparaten nur in einer sehr begrenzten Anzahl von Fällen Arsen in der C.F. nachweisen können. Was die *positiven* Funde betrifft (SICARD und BLOCK, RAVAUT, BENEDICT, HALL, BARBAT u. a.) ist zu erwähnen, dass der Wert von 0.04—0.06 mg per 10 cem Flüssigkeit von SICARD und BLOCK gefunden wurde. Da diese Verfasser nur in einem von acht untersuchten Fällen Arsen finden — und zwar diesesmal in einer so grossen wie der oben erwähnten Menge — so fragt man sich, ob das Arsen in diesem Falle nicht von einer anderen Quelle als der untersuchten C.F. herstammte. Die Angabe von MUCHA, dass er Arsen in der C.F.  $\frac{1}{2}$  Jahr nach der Injektion (intravenös) gefunden habe, erscheint merkwürdig. BARBAT gibt an, dass die durchschnittliche Arsenmenge bei seinen Untersuchungen 0.002 mg per 10 cem betragen hatte. Ob die Arsenfunde in der C.F. in irgendeinem Zusammenhange mit der Beschaffenheit der Meningen stehen, lässt sich nicht bestimmt entscheiden, da im allgemeinen nichts über die C.F. gesagt wird. So erwähnen SICARD und BLOCK, ADLER, BENEDICT, BARBAT u. a. in ihren Fällen nicht, wie die C.F. beschaffen war. Andere Verfasser, so ENGMAN, BUHMAN, GORHAM and DAVIS, CAMP und RAVAUT u. a. machen dagegen Angaben über die cytologischen u. a. Verhältnisse in der C.F. Aber auch bei den Gelegenheiten, wo diese Verfasser eine deutliche Veränderung der C.F. feststellen konnten, waren es nur wenige Fälle, in denen sie Arsen in derselben nachweisen konnten. So gelang dies ENGMAN, BUHMAN u. a. in einem von vier Fällen, CAMP möglicherweise in einem von acht und RAVAUT in sechs von 29 Fällen.

Aus diesen Untersuchungen würde also hervorgehen, *dass das Arsen nach der Injektion von Salvarsanpräparaten keineswegs in die C.F. überzugehen braucht, wenn auch die Meningen der Sitz — durch pathologisch veränderte C.F. nachweisbarer — entzündlicher Veränderungen sind.* Indessen stellt man sich die Frage, ob eine solche Reizung der Meningen nicht doch den Übergang des Arsens vom Blute in die C.F. erleichtert hat, da die C.F. — wenn sie untersucht wurde — in allen jenen Fällen, wo Arsen nachgewiesen werden konnte, Veränderungen aufgewiesen hat. Über diese Frage komme ich später zurück.

Wie schon erwähnt worden ist, haben verschiedene Forscher mittels verschiedener Verfahren versucht, die Möglichkeiten für den Übertritt des Arsens in die C.F. nach der Injektion von Salvarsanpräparaten in die Blutbahn zu erhöhen. So haben TINEL und LEROID nach der Injektion von nucleinsauerm Natrium in den Cerebrospinalkanal an Tieren, Arsen in der C.F. feststellen können. An Menschen hat BARBAT nach dem vollständigen Entnehmen der C.F. in nicht weniger als 96 % der Fälle Arsen gefunden. Dies konnte indessen von MACARTHUR und MEHRTENS nicht bestätigt werden. Die Letzteren sind jedoch der Ansicht gewesen, dass sie durch die Injektion von Pferdeserum in den Cerebrospinalkanal in nicht weniger als

92 % der untersuchten Fälle erreichten, dass Arsen in die C.F. übergetreten ist. Diesem Resultat wird von den Untersuchungen von HALL, CALLENDER und HOLMBLAD widersprochen, welche mit dem gleichen Verfahren einen Übertritt von Arsen in die C.F. in nur 30 % feststellen konnten. Ein weiteres Verfahren ist von CORBUS, O'CONNOR, LINCOLN und GARDNER angewandt worden. Diese erhielten nach der Injektion von konzentrierten Sabslösungen in die Blutbahn inüber 90 % der untersuchten Fälle Arsen in der C.F. Alle obengenannten Untersuchungen an Menschen wurden mit Patienten, welche an Nervenlues litten, ausgeführt.

Es dürfte schwer sein, sich über die Ursache zu den auffällig wechselnden Resultaten, zu denen die verschiedenen Forscher hinsichtlich des Übertrittes von Arsen in die C.F. gekommen sind, zu äussern. Bei der einen Untersuchung erscheint es, als ob der Zustand der Meningen eine gewisse Rolle spielen würde, bei anderen wieder nicht. Irgend eine Regelmässigkeit findet man nicht. Zuletzt soll hervorgehoben werden, dass man, wenn nur die eine oder andere einzelne Untersuchung ausgeführt wurde, sich kaum des Verdachtes erwehren kann, dass eventuell gefundenes Arsen nicht von der C.F. herstammte.

Die von MESTREZAT und GAUJOUX über das Verhalten der *Nitrite* und *Nitrate* zu der C.F. ausgeführten Untersuchungen nehmen insoferne eine Sonderstellung ein, als diese Stoffe, wie z. B. Jod — wenn auch in sehr geringen Mengen —, schon normal in der C.F. vorkommen. Hierdurch unterscheiden sich diese Stoffe von den meisten anderen in dieser Arbeit besprochenen. Weshalb ich trotzdem der Ansicht war, das Verhältnis dieser Stoffe zu der C.F. erwähnen zu müssen, ist die Erscheinung, dass sie in der C.F. in einem im Verhältnisse zur zugeführten Menge unbedeutenden Quantum vorkommen und weiters deshalb, weil diese Salze nach Angaben der beiden Verfasser und in Übereinstimmung mit dem, was z. B. SICARD u. a. für das Jod angaben für die Bestimmung der Art der Meningitis von grosser diagnostischer Bedeutung sind. Nach MESTREZAT und GAUJOUX erreicht die Permeabilität nur bei tuberkulösen Meningiten hohe Werte. Sie sagen hierzu: »La perméabilité méningée aux nitrates est donc pratiquement nulle dans les affections chroniques du système nerveux, moyenne dans les méningites cérébro-spinales, exagérée dans la méningites tuberculeuse.»

Hinsichtlich des Uebertrittes von organischen Stoffen in die C.F. — nach deren Einführung in den Organismus — ist das Resultat der Untersuchungen über das Verhalten des *Urotropins* in dieser Beziehung insoferne übereinstimmend, als alle Forscher, die sich mit dieser Frage beschäftigt haben, den Übergang des Stoffes in die C.F. sowohl an Menschen als auch an Tieren nachweisen konnten (LIVON, BERNARD, HALD, WEINREICH, USENER u. a.). Nach der Zufuhr von *Acidum salicylicum* oder deren Salzen wurde an Tieren mit der C.F. regelmässig eine Salicylsäurereaktion erhalten (LIVON et BERNARD, BOCHEFONTAINE, STERN und GAUTIER). An Menschen



fiel diese Reaktion dagegen negativ aus (REDLICH, PÖTZL und HESS, SICARD, CASTAIGNE u. a.).

Ohne von neuem auf alle mit verschiedenen Farbstoffen ausgeführten Versuche einzugehen, soll nur erwähnt werden, dass KAFKA bei Versuchen mit Uranin in seinen Fällen von Dementia paralytica, Dementia praecox, Lues cerebros spinalis, Artheriesclerose und Epilepsie immer einen Übertritt des Stoffes in die C.F. feststellen konnte. Wenn es sich um Fälle von Dementia paralytica gehandelt hat, hat dieser Übergang früher stattgefunden und die Konzentration in der C.F. ist stärker als bei den anderen Krankheitsfällen gewesen. Auch ROTKY hat bei seinen Untersuchungen einen nachweisbaren Übertritt des Stoffes in die C.F. konstatiert. SCHÖNFELD hat bei an Gonorrhoe leidenden Patienten nur in 30 % der Fälle ein positives Resultat erhalten; bei Patienten die an Syphilis litten und ganz besonders bei solchen mit Symptome eines veränderten Liquor cerebros spinalis stieg diese Zahl auf ca. 45 %.

Auch aus diesen Untersuchungen erhält man keine bestimmte Auffassung darüber, welche Faktoren in dem einen oder anderen Falle für den Übergang des einen oder anderen organischen Stoffes in die C.F. von Bedeutung sind. Während es scheint, dass man Hexamethylen tetramin nach der Einführung in den Organismus stets in der C.F. nachweisen kann, erhält man mit salicylsaurem Natrium keinen Übergang. Während man bei Menschen Methylenblau auch nicht beim Vorhandensein von Meningiten in der C.F. auffinden kann, ist mit Pyrollblau an Tieren das entgegengesetzte der Fall. Wenn es sich schliesslich um Uranin handelt, so erseht es, als ob der Übertritt dieses Stoffes in die C.F. durch einen Reizungszustand der Meningen erleichtert würde. So ergibt sich aus den Untersuchungen von SCHÖNFELD, dass er in fünf von sechs Fällen, welche Veränderungen der C.F. aufwiesen, den Übertritt des Uranins in diese hat nachweisen können. Weiters ergibt sich aus den Untersuchungen von KAFKA, dass die Konzentration des Uranins in der C.F. in Fällen von Paralyse generale rascher steigt als in Fällen, die nicht an dieser Krankheit litten und weiters dass diese Konzentration Werte erreichen konnte, die jene von Nichtparalytikern fast um das zehnfache überstiegen.

## KAP. X.

### Über das Vorkommen von Arsen in der Cerebrospinalflüssigkeit nach der Zufuhr von Liquor Arsenit. Kalc.

Als es galt eventuell in der C.F. vorkommendes Arsen zu bestimmen, musste man die grösstmögliche Sicherheit dafür haben, dass eine eventuell gefundene Arsenmenge nicht von Verunreinigungen herkommen konnte, die während der Aus-



führung der Lumbalpunktion zustandekommen könnten. Um darüber Kenntnis zu erhalten, inwiefern man Lumbalpunktion ausführen konnte ohne befürchten zu müssen, hierbei arsenhaltige Verunreinigungen zu bekommen, welche dann irreführende Werte ergeben würden, habe ich teils eine Reihe von Untersuchungen mit C.F., welche keine pathologischen Veränderungen zeigte und teils mit solcher, die derartige Veränderungen aufwies, ausgeführt. In keinem dieser Fälle ist, soweit ermittelt werden konnte, Arsen zugeführt worden. In keiner einzigen von zehn untersuchten C.F. konnte Arsen nachgewiesen werden. Um weiters darüber Kenntnis zu erhalten, ob man in einer grösseren Menge C.F. — wenn auch kein Arsen in bekannter Form zugeführt wurde —, Arsen nachweisen könne, wurde die C.F. einer Anzahl von Personen die an Neurasthenia, *Malum cox. senil.* Ischias, deformierende Arthritis im Wirbelsäule sowie an progressiver Muskelatrophie litten, gesammelt. Es wurden zwei Untersuchungen ausgeführt; die eine mit 75 ccm und die andere mit 125 ccm C.F. In dem einen Falle wurde kein Arsen gefunden und in dem anderen überstieg die Arsenmenge in der C.F. die in der Blindprobe vorhandene um <sup>1</sup> 10000 mg. Man kann also nicht sagen, dass in irgend einem dieser Fälle Arsen anwesend war, da der in letzterem Falle erhaltene Wert innerhalb der Fehlergrenze der Methode liegt. Es soll bemerkt werden, dass die mit Salpetersäure versetzten resp. C.F. mengen in Gefässen aus Jenaglas, die längere Zeit unter der Einwirkung von Chromschwefelsäure gestanden sind, aufbewahrt wurden. Die erste Probe stand vier, die zweite drei Monate lang. Es ist also während dieser relativ langen Zeit kein Arsen vom Glas in die C.F. übergegangen. Man kann also in solchen Fällen, in denen man Arsen in der C.F. nachweisen konnte, mit grösster Wahrscheinlichkeit annehmen, dass das Arsen nicht vom Glase her stammt.

Im folgenden werden die Resultate von Untersuchungen mit C.F. hinsichtlich ihres Gehaltes an Arsen nach der Zufuhr von Liquor Arsenit. Kalic. angeführt. Die Arsenlösung ist regelmässig in einer Dosis von vier Tropfen dreimal täglich verabreicht worden. In den Fällen, bei denen die Zufuhr nur an einem Tage stattgefunden hat d. h. während des Verlaufes von 12 Stunden vor der Lumbalpunktion, wurde diese 2—3 Stunden nach Eingabe der dritten Dosis ausgeführt. In allen anderen Fällen wurde während einer Zeit von 3—5 Stunden

nach Verabreichung der zweiten Dosis lumbalpunktiert. Untenstehend folgen Beschreibungen der Fälle und die in diesen mit der C.F. erhaltenen Arsenbefunde.

Hinsichtlich der unten angeführten Krankengeschichten ist zu bemerken, dass auch in den Fällen, wo dies nicht angegeben wird, eine eingehende Nervenuntersuchung ausgeführt wurde. Ist diese negativ ausgefallen, d. h. wenn keine pathologischen Abweichungen festgestellt werden konnten, so wurde diese Untersuchung nicht in die Krankengeschichte aufgenommen. Weiters wurden Herz, Lungen, Bauch und Harn, meistens auch die Augen, sowie der Blutdruck untersucht. Auch die Resultate dieser Untersuchungen werden nur dann angeführt, wenn sie pathologisch waren. Wenn in der Krankengeschichte angegeben wird, dass die Reflexe nichts bemerkenswertes gezeigt haben, so sind damit die Pupillar-, Corneal-, Bauch-, Patellar-, Fusssohlen-, Achillessehnen-, Cremaster, Tricepssehnenreflex des Oberarmes, sowie weiters die periostalen Reflexe der Unterarme gemeint. Wurden andere Reflexe untersucht, so ist dies besonders vermerkt. Wenn nicht speziell angegeben, so ist die Temperatur afebril gewesen.

*Fall 10.* Journal 1677/1919. Klara W. Fräulein. 34 Jahre alt. Gewicht 56.5 kg. Aufgenommen med. Abteil. <sup>11</sup>/<sub>11</sub> 1919. Diagnose: *Neurasthenia*.

*Anamnese:* Patient hatte im November 1918 Influenta pandemic mit Pneumon. Seither typische neurasthenische Symptome. Keine objektiven Zeichen einer Nervenkrankheit. Pat. wurde am <sup>3</sup>/<sub>11</sub> lumbalpunktiert, C.F. enthielt 0—1 Zelle per cmm. Reaktion von Nonne war negativ und der Druck in der C.F. 160 mm. Pat. hat während zwei Tagen vor der Lumbalpunktion Liquor Arsenit. Kalic. erhalten. *In der C.F. kein Arsen nachweisbar.*

*Fall 11.* Journal 531/1919. Johanna K. 49 Jahre alt. Gewicht 59.5 kg. Aufgenommen med. Abteil. <sup>12</sup>/<sub>3</sub>. Klinische Diagnose: *Neurasthenia*.

*Anamnese:* Seit <sup>1</sup>/<sub>2</sub> Jahren vor der Aufnahme neurasthenische Beschwerden, denen durch eine am Ende des Jahres 1918 und zu Beginn des Jahres 1919 durchgemachte Krankheit Nachdruck verliehen wurde. Die Symptome dieser Krankheit deuteten auf Influenta pandemic. Keine objektiven Zeichen einer Nervenerkrankung. Wurde am <sup>20</sup>/<sub>3</sub> lumbalpunktiert. In der C.F. 1—2 Zellen per cmm, Reaktion von Nonne negativ. Druck? Hatte vor der Lumbalpunktion während drei Tagen täglich 3 gr Liquor Arsenit. Kalic. erhalten; ausserdem Aspirin seit der Aufnahme. *In der C.F. kein Arsen nachweisbar.*

*Fall 12.* Journal 324/1919. Selma A. Fräulein. 54 Jahre alt. Gewicht 68.5 kg. Aufgenommen med. Abteil. <sup>4</sup>/<sub>2</sub>. Klinische Diagnose: *Neurasthenia*.

*Anamnese:* Seit mehreren Jahren neurasthenische Symptome. *Objektiv,* keine Zeichen einer Nervenkrankheit. *L.P.* <sup>1</sup>/<sub>am 7</sub>/<sub>2</sub>. Druck 80 mm. In der C.F. keine Zellen, Reaktion von Nonne und Wassermann negativ. Patient hat während drei Tagen Arsen erhalten. *Die Arsenmenge im Blute betrug 0.0012 mg und in der C.F. 0.0000 mg.*

*Fall 13.* Journal 612/1919. Maria N. Schuharbeiterin. 18 Jahre alt. Gewicht 49.5 kg. Aufgenommen med. Abteil. <sup>24</sup>/<sub>3</sub> 1919. Klinische Diagnose: *Neurosis magna*. (*Dementia praecox?*).

*Anamnese:* Patient hat immer jähzorniges Gemüt besessen. Seit Mai 1918 wiederholte Anfälle von »Bewusstlosigkeit«, welche ungefähr eine Stunde dauerten. Nach den Anfällen vollkommen klar; nie schläfrig oder müde, hat bei den Anfällen nie Schaden genommen und hat sich nie in die Zunge gebissen. *Status:* Keine objektive Abweichung vom Normalzustand. Bei der Abendrunde am <sup>26</sup>/<sub>3</sub> liegt der Patient im Bette ohne auf Zuspruch zu antworten oder auf Nadelstich zu reagieren. Ist in den Gliedern vollkommen schlaff. Pupillarreflex reagiert gegen Licht normal. Bei dem Begehren die Augen zu öffnen, presst der Patient diese zusammen. Gibt den Unterschied zwischen Kopf und Spitze einer Nadel richtig an, behauptet aber den Nadelstich nicht zu verspüren. Erhielt 3 gr Bromkalium per Tag Infus. Valerian. seit dem Aufnahmetage, sowie Thyreoidin 0.10 gm  $\times$  2 vom <sup>28</sup>/<sub>3</sub> an. *L.P.* <sup>29</sup>/<sub>3</sub> Druck 150 mm. In der C.F. keine Zellen, Reaktion von Nonne und Wassermann negativ. Pat. hat während 2 Tagen Liquor Arsenit. Kalic. erhalten. *Die Arsenmenge im Blute betrug 0.0017 mg und in der C.F. 0.0001 mg per 10 ccm.*

*Fall 14.* Journal 278/1919. Johan K. Machinist. 29 Jahre alt. Gewicht 72.5 kg. Aufgenommen med. Abteil. <sup>28</sup>/<sub>1</sub>. Klinische Diagnose: *Neurosis traumatica*.

*Anamnese:* Pat. erhielt vor <sup>2</sup>/<sub>1</sub>/<sub>2</sub> Monaten unmittelbar oberhalb und vor dem Ohr einen Schlag von einer Regulatorkugel. Lag während einer halben Stunde bewusstlos. Darauf gesund bis zum <sup>24</sup>/<sub>1</sub>, da er auf einmal einen auf den vorderen Teil des Kopfes lokalisierten Kopfschmerz bekam, welcher seither anhält. *Status:* Mit Ausnahme einer Empfindlichkeit über dem N. supraorbitalis kein objektives Abweichen des Nervensystems. Während des Krankenhausaufenthaltes simulierte Pat. bei einer Gelegenheit einen Ohnmachtsanfall. *L.P.* <sup>30</sup>/<sub>1</sub>. Vorher: Liquor Arsenit. Kalic., sowie Bromkalium 3 und Salicyl. Natr. 4 gr täglich während drei Tagen. Druck 110 mm. Reaktion von Nonne und Wassermann negativ. Flüssigkeit enthielt 1—2 Zellen per cmm. *In der C.F. 0.0001 mg Arsen per 10 ccm.*

*Fall 15.* Journal 241/1919. Edwin S. Versicherungsagent. 37 Jahre alt. Gewicht 67.2 kg. Aufgenommen med. Abteil. <sup>21</sup>/<sub>1</sub> 1919. Klinische Diagnose: *Hysteria*.

<sup>1</sup> L.P. = Lumbalpunktion.

*Anamnese:* Im August 1917 bekam der Pat. Schmerzen im rechten Ohr. Der Arzt befürchtete »Eiter« in demselben. Seither stets Kopfschmerzen; auf die rechte Seite des Kopfes lokalisiert. Im September gleichen Jahres ein gewisses Schwindelgefühl. Wurde für »Eiter im Ohr« operiert. Seit dieser Zeit ist der Pat. 5 verschiedene male im Lunder Krankenhaus gepflegt worden. Das letztmal im Febr.—März 1922. Das Symptomenbild war zu den verschiedenen Zeiten sehr schwankend. Während des Krankenhausaufenthaltes 1919 lag ein gewisser Verdacht auf Sclerosis disseminata vor, weshalb Pat. unter anderem mit Ung. Hydrarg. und Neosalvarsan behandelt wurde. Während des Krankenhausaufenthaltes 1922 konnte die Diagnose Hysteria mit Sicherheit gestellt werden. Medikam. Behandlung: Bromkalium 3 gr täglich seit  $24/1$  sowie weiters Solut. Citrat. ferrie. chin. 4 : 300 1 Esslöffel dreimal täglich. Ausserdem Sedativ. Während der Zeit vom  $12/2$ — $18/3$  Ung. Hydrarg. 4 gr per Tag. Im ganzen 30 Schmierungen. Liquor Arsenit. Kalic. während der Zeit vom  $25/1$ — $31/1$  = 7 Tage. Weiters Neosalvarsan in folgender Dosierung, 0.30 gr am  $19/3$ , 0.45 gr am  $26/3$ , 0.60 gr am  $2/4$ ,  $9/4$  und  $16/4$ .

Pat. am  $31/1$  lumbalpunktiert. Druck 150 mm. In der C.F. 1 Lymphozyt per cmm. Reaktion von Nonne und Wassermann negativ. *Arsenmenge im Blute betrug 0.0015 mg und in der C.F. 0.0000 mg per 10 ccm.* Über die Arsenmenge im Blute siehe weiters Tabelle 7 S. 125.

*Fall 16.* Journal 319/1919. Elida O. Dienstmädchen. 16 Jahre alt. Gewicht 39.5 kg. Aufgenommen med. Abteil.  $3/2$  1919. Klinische Diagnose: *Psychosis p. Influenz. Pandemic.*

*Anamnese:* Erkrankte am  $7/1$  1919 an Influenza. Lag zwei Tage zu Bett. Hierauf gesund bis am  $14/2$ , da sie über Kopfschmerz zu klagen begann. Am  $23/1$  ging sie zu Bett, da sie während sie auf war, mehreremale in Ohnmacht gefallen sein soll. Sie soll während des Anfalles mit den Zähnen »geknirscht« haben. Am  $30/1$  antwortete sie nicht klar auf Zuspruch und mitunter antwortete sie gar nicht. An den zwei letzten Tagen vor der Aufnahme hat Pat. nur bei ein paar Gelegenheiten gesprochen. *Status:* Bei der Aufnahme liegt der Pat. mit einem starren Gesichtsausdruck ganz unbeweglich im Bette. Gibt auf Fragen kaum Antwort. Keine Zeichen für ein organisches Nervenleiden. Am  $5/2$  liegt der Pat. empfindungslos und will die Nahrung nicht schlucken. Am  $13/2$  ist der Pat. vollkommen frisch und gut über Zeit und Raum orientiert. *L.P.* am  $5/2$ . Druck 120 mm. In der C.F. keine Zellen, Nonne und Wassermann negativ. Hat an zwei Tagen Liquor Arsenit. Kalic. erhalten. *Die Arsenmenge in der C.F. betrug 0.0001 mg per 10 ccm.*

*Fall 17.* Journal 751/1919. Oscar J. Landmaun. 33 Jahre alt. Gewicht 62.7 kg. Aufgenommen med. Abteil.  $22/4$ . Klinische Diagnose: *Psychosis. (Hysteria?)*

*Anamnese:* Pat. hatte im Dez. 1918 Influenza pandemic. Lag 4 Tage zu Bett. Drei Wochen vor der Aufnahme begann der Patient an Kopfschmerzen zu leiden, die auf die Stirn beschränkt wa-



ren. Hatte Schmerzen im linken Ohr mit Sausen; keinen Ausfluss aus dem Ohr. Weiters gibt er an, dass sich das Sehen während der letzten drei Wochen verschlechtert hat und dass das Gedächtnis nachgelassen habe. Im Übrigen werden keine krankengeschichtlichen Aufklärungen erhalten. *Status*: Pat. macht zu Beginn den Eindruck, an starker katatonischer Hemmung zu leiden; bei näherer Untersuchung zeigt es sich jedoch, dass er rasch auffasst, was gesagt wird. Fragen welche bejahend oder verneinend beantwortet werden können, werden relativ rasch und immer richtig beantwortet. Bei der Beantwortung anamnestischer Fragen kann es bis zu ein paar Minuten dauern, bevor die Antwort gegeben wird. Die Antworten sind adequat und kommen fast »explosionsartig«. Zustand bei der Entlassung am <sup>30</sup>/<sub>4</sub> ungefähr derselbe wie bei der Aufnahme. *Status*: Das Nervensystem zeigt keine objektiven somatische Abweichungen vom normalen. *L.P.* <sup>27</sup>/<sub>4</sub>. Druck 140 mm. Reaktion von Nonne negativ. In der C.F. weniger als 1 Zelle per cmm. Pat. hat während drei Tagen Liquor Arsenit. Kalic. erhalten. *Die arsenmenge im Blute betrug 0.0012 mg und in der C.F. 0.0000 mg per 10 ccm.*

*Fall 18.* Journal 36 1920. Anna J. Frau. 57 Jahre alt. Gewicht 84.3 kg. Aufgenommen med. Abteil. <sup>2</sup>/<sub>12</sub> 1919. Klinische Diagnose: *Ischias*.

Unkomplizierter Verlauf. Seit der Aufnahme täglich 5 gr Aspirin. *L.P.* <sup>8</sup>/<sub>12</sub>. Druck 150 mm. Reaktion von Nonne und Wassermann negativ. In der C.F. 2 Zellen per cmm. Pat. hat vor der L.P. Liquor Arsenit. Kalic. während vier Tagen erhalten. *In der C.F. konnte kein Arsen nachgewiesen werden.*

*Fall 19.* Journal 32 1920. Anton J. Fabriksarbeiter. 28 Jahre alt. Gewicht 61 kg. Aufgenommen med. Abteil. <sup>29</sup>/<sub>11</sub> 1919. Klinische Diagnose: *Ischias*.

Unkomplizierter Verlauf. Seit der Aufnahme täglich 3—6 gr Aspirin. *L.P.* <sup>8</sup>/<sub>11</sub>. Druck 110 mm. Reaktion von Nonne und Wassermann negativ. Zellenanzahl per cmm 1—2. Pat. hat während 7 Tagen Liquor Arsenit. Kalic. erhalten. *In der C.F. kein Arsen nachweisbar.*

*Fall 20.* Journal 1638 1919. Hugo L. Handelsmann. 23 Jahre alt. Gewicht 55.6 kg. Aufgenommen med. Abteil. <sup>2</sup>/<sub>11</sub> 1919. Klinische Diagnose: *Ischias bilateral. (Meningit. Luetic?)*

*Anamnese*: Frisch bis vor 14 Tagen, wo er nach einer anstrengenden Promenade Stechen in der Brust und ausserdem Schmerzen im Rückkreuz und in den beiden Unterbeinen verspürte. Die Schmerzen im Rückkreuz haben ab und zu ausgesetzt, während die Schmerzen in den Unterbeinen unverändert blieben und so intensiv waren, dass der Schlaf gestört wurde. Während der ersten drei Tage seiner Krankheit fiel es dem Patienten schwer Harn zu lassen. Er hatte während der ersten 4 Tage keine Abführung. Seither keine ähnlichen Beschwerden. *Status* bei der Aufnahme: Lasègue ist an beiden Beinen bei 15 Graden positiv. Druckempfindlichkeit über Mm. glut. med. sowie über dem Verlaufe der beiden Nn. Ischiadic.



Der Pat. hält den Rücken während des Ganges vollkommen steif, sodass man keine Bewegung der Wirbelsäule wahrnehmen kann. Zu den Reflexen nichts zu bemerken. *L.P.* bei der Aufnahme, zeigte einen Druck von 205 mm. Nonne positiv, Wassermann negativ (im Blut und in der C.F.). In der C.F. 28 Zellen per ccm. Bei einer am  $^{16}_{12}$  ausgeführten *L.P.* war der Druck in der C.F. 160 mm. Nonne schwach positiv und in der C.F. 8 Zellen per ccm. Pat. machte während des Krankenhausaufenthaltes antiluetische Behandlung durch. Täglich 3 gr Jodkalium, nach dem  $^{5}_{11}$  auch 6 gr Ung. Hydrarg. pro die. 5 Schmierungen vor der *L.P.* Bei am  $^{11}_{11}$  ausgeführter *L.P.* war der Druck 200 mm. Zellenanzahl 24 per cmm. Reaktion von Nonne positiv, Wassermann negativ. Pat. hatte während drei Tagen vor dieser Liquor Arsenit. Kalie. erhalten. *Die Arsenmenge im Blute betrug 0.0024 mg und in der C.F. 0.0016 mg per 10 ccm.*

*Fall 21.* Journal 228/1920. Maurits A. Tisehler. 24 Jahre alt. Gewicht 63.5 kg. Aufgenommen med. Abteil.  $^{17}_{1}$ . Klinische Diagnose: *Ischias bilateral.*

*Anamnese:* Mitte Oktober 1919 bekam der Pat. plötzlich Schmerzen im Rückkreuz, die 5—6 Tage anhielten und gleich plötzlich verschwanden, wie sie gekommen waren. Anfangs November Schmerzen im rechten Knie, die sich in das Unterbein hinab und in die Rückseite des Schenkelbeines hinauf fortpflanzten. Seit ungefähr Mitte November auch Schmerzen im linken Bein mit ähnlichem Verlauf wie im rechten. *Status* bei der Aufnahme: Lasègue am rechten Beine bei 15 Graden und am linken Beine bei 40 Graden positiv. Pat. ist über dem Verlaufe des N. Ischiadic. auf beiden Seiten empfindlich. Im Übrigen zum Nervensystem nichts zu bemerken. *Tagesaufzeichnung* am  $^{1}_{3}$ . Lasègue des rechten Beines bei 30 Graden und des linken Beines bei 50 Graden positiv. Am  $^{25}_{4}$  Lasègue bei 45—50 Graden positiv. Medik. Behandlung. Seit der Aufnahme täglich 6 gr Aspirin. Pat. wurde teils am  $^{20}_{1}$  und teils am  $^{3}_{2}$  lumbalpunktiert. Der Druck war 90 resp. 250 mm. Reaktion von Nonne und Wassermann negativ. Zellenanzahl 1—2 und 5—6 bei den resp. Punktionen. Pat. hatte vor der letzten *L.P.* während 10 Tagen Liquor Arsenit. Kalie. erhalten. *Die Arsenmenge betrug im Blute 0.0013 und in der C.F. 0.0007 mg per 10 ccm.*

Diese beiden Fälle mit bilateralen Ischiassymptomen zeigen gewisse Abweichungen von dem für Ischias gewöhnlichem Verlaufe. In beiden Fällen ist der Verlauf protrahiert und im ersteren Falle findet man in der C.F. Veränderungen, die auf eine Reizung der Meningen deuten. Im letzteren Falle kann diskutiert werden, ob die C.F. solche Veränderungen aufweist, dass man ein Recht hätte auf einen entzündlichen Zustand der Meningen zu schliessen. Es ist indessen auffallend, dass die Zellenanzahl bei der ersten *L.P.* 1—2 per ccm betrug und bei der zweiten, die nur 14 Tage später ausgeführt wurde 5—6 betragen hat. Diese prozentuell gesehen erhebliche Vermehrung der Zellen weist mit aller Wahrscheinlichkeit auf einen

entzündlichen Reizungszustand der Meningen hin. Wenn man damit rechnet, dass die Zellenanzahl unter normalen Verhältnissen 2—3 Zellen per cem nicht übersteigen darf und dass so hohe Zellenanzahlen nur selten vorkommen (PETRÉN, 3), so ist die bei letztgenannten Patienten konstatierte Zellenanzahl bedeutend zu hoch. Aus diesen verschiedenen Gründen hat man also Anlass anzunehmen, dass die Meningen in diesem letzten Falle der Sitz einer Reizung gewesen sind. Von welcher Art die Entzündung der Meningen in den beiden verschiedenen Fällen ist, kann nicht mit Sicherheit entschieden werden. Zu dem crsteren Falle kann gleichwohl bemerkt werden, dass der Patient während antiluetischer Behandlung besser wurde, was ja für einen luetischen Ursprung der Meningitis spricht. Im letzteren Falle war die antiluetische Behandlung dagegen ohne Nutzen und da der Pat. später nach blutiger Dehnung symptomfrei wurde, sprechen dieses Verhältnisse gegen einen luetischen Meningitis.

*Fall 22.* Journal 651/1919. Anna O. Fräulein. 20 Jahre alt. Gewicht 41.6 kg. Aufgenommen med. Abteil.  $\frac{2}{4}$  1919. Klinische Diagnose: *Epilepsie*.

*Anamnese:* Seit sechs Jahren typische nächtliche Epilepsieanfälle, während der letzten Zeit oft mehrere Anfälle per Nacht. Zum *Nervensystem* nichts objektives zu bemerken. Pat. erhielt seit der Aufnahme täglich 3 gr Bromkalium. *L.P.*  $\frac{13}{4}$ . Druck 110 mm. Reaktionen von Nonne und Wassermann negativ. Keine Zellen in der C.F. Pat. hat vor der *L.P.* während drei Tagen Liquor Arsenit. Kalic. erhalten. *In der C.F. kein Arsen nachweisbar.*

*Fall 23.* Journal 974/1920. Nils S. 15 Jahre alt. Gewicht 34.9 kg. Aufgenommen med. Abteil.  $\frac{9}{6}$  1920. Klinische Diagnose: *Epilepsie*.

*Anamnese:* Seit dem achten Lebensjahr typische Epilepsieanfälle, mit Aurea vorher. Bis zu 26 Anfälle per Nacht haben stattgefunden. Keine Zeichen für ein *organisches Nervenleiden*. Medik. Behandlung: seit der Aufnahme täglich 3—4 gr Bromkalium. *L.P.*  $\frac{18}{6}$ . Druck 115 mm. Reaktionen von Nonne und Wassermann negativ. Zellenanzahl 1 per cem. Pat. hatte während zehn Tagen Liquor Arsenit. Kalic. erhalten. *In der C.F. kein Arsen nachweisbar.*

*Fall 24.* Journal 233/1920. Karl A. Vollbauer. 38 Jahre alt. Gewicht 60.5 kg. Aufgenommen med. Abteil.  $\frac{19}{1}$  1920. Klinische Diagnose: *Epilepsie*.

*Anamnese:* Seit ungefähr  $1\frac{1}{2}$  Jahren typische epileptische Anfälle mit vorangegangener Aurea. Frequenz: bis zu 4—5 mal per Tag. Pat. sagt, dass er am linken Auge seit 20 Jahren nicht gesehen habe. In diesem Auge 2—3 Dioptrien Stasapille, welche während des Krankenhausaufenthaltes ( $\frac{19}{1}$ — $\frac{12}{2}$ ) bei wiederholten Untersuchungen nicht vermehrt wurde. Medik. Behandlung: Seit der Aufnahme 3—4 gr Bromkalium täglich. Am  $\frac{24}{1}$  1920 *lumbal-punktiert*. Druck 170 mm. Reaktionen von Nonne und Wasser-

mann negativ. In der C.F. 4 Zellen per cmm. Nervensystem im übrigen ohne pathologische Anzeichen. Pat. hatte während vier Tagen Liquor Arsenit. Kalie. erhalten. Die Arsenmenge im Blute betrug 0.0012 mg und die in der C.F. 0.0004 mg per 10 ccm.

Fall 25. Journal 536/1919. Johan H. Landmann. 33 Jahre alt. Gewicht 70.2 kg. Aufgenommen med. Abteil.  $^{13}/_3$  1919. Klinische Diagnose: *Syringomyelia*.

Status: Dissoziierte Anästhesie, über ein Gebiet von Th<sub>10</sub>—L<sub>3</sub> ausgebreitet. Babinski am linken Fuss positiv. Muskelsinn am gleichen Fuss herabgesetzt. Keine deutlichen Paresen oder Atrophien der Muskulatur beobachtbar. Der Gang ist unsicher.

Am  $^{18}/_3$  lumbalpunktiert. Druck 110 mm. Reaktionen von Nonne und Wassermann negativ. In der C.F. 1—2 Zellen per cmm. Pat. hatte während vier Tagen Liquor Arsenit. Kalie. erhalten. In der C.F. kein Arsen nachweisbar.

Fall 26. Journal 394/1919. Valfrid P. Landmann. 20 Jahre alt. Gewicht 61 kg. Aufgenommen med. Abteil.  $^{17}/_2$  1919. Klinische Diagnose: *Sclerosis disseminata* + *Infantil hemiplegi*.

Anamnese: Hemiplegie der linken Seite seit dem ersten halben Lebensjahr. Im Übrigen bis zum Schluss des Jahres 1918 frisch, wo Symptome für *Sclerosis disseminata* auftraten. Status: Es sind ausgesprochen spastisch-cerebelläre Symptome vorhanden. Weiters linkseitige spastische Hemiplegie. Pat. kann nicht ohne Stütze gehen. Medik. Behandlung: Seit der Aufnahme täglich 3 gr Jodkalium; weiters während der Zeit vom  $^5/_3$ — $^8/_4$  täglich 4 gr Ung. Hydrargyr.; im ganzen 30 Schmierungen. Während der Zeit vom  $^{19}/_2$ — $^4/_3$  ausserdem Liquor Arsenit. Kalie. Neosalvarsaninjektionen wurden gegeben am  $^{11}/_4$  0.30 gr, am  $^{17}/_4$  0.45 gr, am  $^{23}/_4$  0.60 und am  $^{30}/_4$  0.60 gr. Am  $^{21}/_2$  1919 lumbalpunktiert. Druck 270 mm. Reaktionen von Nonne und Wassermann negativ. In der C.F. 24 Zellen per cmm. Pat. hatte vor der L.P. an drei Tagen Liquor Arsenit. Kalie. erhalten. Die Arsenmenge im Blute betrug 0.0012 mg und die in der C.F. 0.0008 mg per 10 ccm. Am  $^{12}/_4$  wurde neuerdings lumbalpunktiert. Druck 220 mm. Reaktionen von Nonne und Wassermann negativ. In der C.F. 10 Zellen per ccm. Die Arsenmenge im Blute betrug 0.0027 mg und die in der C.F. 0.0003 mg per 10 ccm. Über die Arsenmenge im Blute siehe weiters Tabelle 8 S. 125.

Fall 27. Journal 492/1919. August L. Knecht. 15 Jahre alt. Gewicht 45.5 kg. Aufgenommen med. Abteil.  $^5/_3$  1919. Klinische Diagnose: *Sclerosis disseminata*.

Anamnese: Die Krankheit begann 14 Tage vor der Aufnahme. Status: Es sind spastisch-cerebelläre Symptome vorhanden. Ausgesprochene Gangstörung. Medik. Behandlung: Seit  $^{10}/_3$  4 gr Ung. Hydrargyr. pro die, weiters seit  $^{12}/_3$  3 gr Jodkalium pro die. Am  $^{12}/_3$  L.P. Druck 110 mm. Reaktion von Nonne positiv? Reaktion von Wassermann negativ. In der C.F. 2—3 Zellen per cmm. Pat.

hatte während drei Tagen Liquor Arsenic. Kalic. erhalten. Die Arsenmenge im Blute betrug 0.0017 mg, die in der C.F. 0.0000 mg per 10 ccm.

Fall 28. Journal 568 1919. Nils O. Schwerarbeiter. 30 Jahre alt. Gewicht 71.2 kg. Klinische Diagnose: *Sclerosis disseminata*.

Anamnese: Die Krankheit begann ungefähr zwei Monate vor der Aufnahme. Status: Es sind spastisch-cerebelläre Symptome vorhanden. Leichte Störung des Ganges. Medik. Behandlung: Seit der Aufnahme täglich 3—5 gr Aspirin. L.P. am  $24/3$  1919. Druck 205 mm. Reaktionen von Nonne und Wassermann negativ. In der C.F. weniger als 1 Zelle per cmm. Pat. hat vor der L.P. während 7 Tagen Liquor Arsenit. Kalic. erhalten. Die Arsenmenge im Blute betrug 0.0015 mg und die in der C.F. 0.0000 mg per 10 ccm.

Fall 29. Journal 748 1919. Johan Z. Schwerarbeiter. 38 Jahre alt. Gewicht 52 kg. Aufgenommen med. Abteil.  $22/4$  1919. Klinische Diagnose: *Sclerosis disseminata*.

Anamnese: Dauer der Krankheit ca. vier Jahre. Status: Spastisch-cerebelläre Symptome vorhanden. Leichte Störung des Ganges vorhanden. Medik. Behandlung: Seit dem  $23/4$  5 gr Ung. Hydrargyr. pro die L.P. am  $27/4$ . Druck 120 mm. Reaktionen von Nonne und Wassermann negativ. Keine Zellen in der C.F. Pat. hat während fünf Tagen Liquor Arsenit. Kalic. erhalten. Die Arsenmenge im Blute betrug 0.0035 mg, die in der C.F. 0.0000 mg per 10 ccm.

Fall 30. Journal 862 1919. Harry G. Typograph. 36 Jahre alt. Gewicht 52.5 kg. Aufgenommen med. Abteil.  $10/5$  1919. Klinische Diagnose: *Sclerosis disseminata*.

Anamnese: Seit drei Jahren vor der Aufnahme fanden sich Symptome der Krankheit. Status: Spastisch-cerebelläre Symptome vorhanden. Ziemlich ausgesprochene Störung des Ganges. Medik. Behandlung: Während der Zeit vom  $14/5$ — $20/6$  täglich 3 gr Jodkalium, während der Zeit vom  $14/5$ — $20/6$  5 gr Ung. Hydrargyr. pro die, im ganzen 30 Schmierungen. Liquor Arsenit. Kalic. vom  $10/5$ — $13/5$ . Ferner Neosalvarsaninjektionen am  $22/6$  0.30 gr. am  $30/6$  0.45 gr und 0.60 gr am  $7/7$ ,  $14/7$  und  $21/7$  1919. L.P. am  $12/5$  1919. Druck 170 mm. Reaktionen von Nonne und Wassermann negativ. In der C.F. keine Zellen. Pat. hatte vor der L.P. an zwei Tagen Liquor Arsenit. Kalic. erhalten. Die Arsenmenge im Blute betrug 0.0023 mg und in der C.F. 0.0000 mg per 10 ccm. Betreffs Arsen im Blute nach Salvarsan siehe Tabelle 9 S. 126.

Fall 31. Journal 928 1919. Rut H. 15 Jahre alt. Gewicht 47.5 kg. Aufgenommen  $21/5$  1919. Klinische Diagnose: *Sclerosis disseminata*.

Anamnese: Die Krankheit begann als der Pat. 7 Jahre alt war. Status: Spastisch-cerebelläre Symptome vorhanden. Pat. kann ohne Stütze kaum gehen. Medik. Behandlung: Seit dem  $22/5$  5 gr Ung. Hydrargyr. pro die. L.P.  $25/5$ . Druck 130 mm. Reaktionen von



Nonne und Wassermann negativ. In der C.F. fanden sich im Gesichtsfeld 2 weisse und 625 rote Blutkörperchen. Pat. hat während zwei Tagen Liquor Arsenit. Kalie. erhalten. *In der C.F. kein Arsen nachweisbar.*

Fall 32. Journal 1022/1919. Anna H. Frau. 39 Jahre alt. Gewicht 66 kg. Aufgenommen med. Abteil. <sup>11</sup>/<sub>6</sub> 1919. Klinische Diagnose: *Sclerosis disseminata.*

Anamnese: Symptome ihrer Krankheit zeigten sich seit drei Jahren. Status: Spastisch-cerebelläre Symptome vorhanden. Ziemlich ausgesprochene Gangstörung. Medik. Behandlung: Seit der Aufnahme täglich 3 gr Jodkalium, seit <sup>12</sup>/<sub>6</sub> 5 gr Ung. Hydrargyr. pro die. L.P. <sup>16</sup>/<sub>6</sub> 1919. Druck 130 mm. Reaktionen von Nonne und Wassermann negativ. In der C.F. 2 Zellen per cmm. Der Pat. hatte an vier Tagen Liquor Arsenit. Kalie. erhalten. *Die Arsenmenge im Blute betrug 0.0025 mg und in der C.F. 0.0000 mg per 10 ccm.*

Fall 33. Journal 1607/1919. Anna H. Frau. 24 Jahre alt. Gewicht 47.6 kg. Aufgenommen med. Abteil. <sup>28</sup>/<sub>10</sub> 1919. Klinische Diagnose: *Sclerosis disseminata.*

Anamnese: Die Krankheit begann ungefähr 14 Tage vor der Aufnahme. Status: Spastisch-cerebelläre Symptome vorhanden. Ziemlich ausgesprochene Gangstörung. Pat. kann doch ohne Stütze gehen. Medik. Behandlung: Seit der Aufnahme täglich 6 gr Aspirin. L.P. am <sup>4</sup>/<sub>11</sub>. Druck 100 mm. Reaktionen von Nonne und Wassermann negativ. In der C.F. eine Zelle per cmm. Pat. hat während drei Tagen Liquor Arsenit. Kalie. erhalten. *In der C.F. kein Arsen nachweisbar.*

Fall 34. Journal 389/1919. Nils J. Landmann. 34 Jahre alt. Gewicht 78.1 kg. Aufgenommen med. Abteil. <sup>15</sup>/<sub>2</sub> 1919. Klinische Diagnose: *Hemicrania.*

Anamnese: Seit mehreren Jahren typische Migränanfälle. Status: Keine Anzeichen für eine Nervenkrankheit. Medik. Behandlung: Seit der Aufnahme täglich 2 gr Aspirin und 2 gr Bromkalium. L.P. am <sup>3</sup>/<sub>2</sub>. Druck 130 mm. Reaktionen von Nonne und Wassermann negativ. In der C.F. weniger als eine Zelle per cmm. Der Pat. hat während 5 Tagen Liquor Arsenit. Kalie. erhalten. *In der C.F. ist kein Arsen nachweisbar.*

Fall 35. Journal 906/1920. Fredrik B. Buchhalter. 25 Jahre alt. Gewicht 59.5 kg. Klinische Diagnose: *Atrophia muscular. progressiva.*

Anamnese: Symptome seiner Krankheit sind seit 1915 vorhanden. Status: Gegenwärtig starke Atrophie sowohl der oberen als auch der unteren Extremitätenmuskulatur, sowie der Muskulatur des Rumpfes. Die Erlahmung ist von peripherem Typ. Pat. kann unter Zuhilfenahme eines Stockes nur mit Schwierigkeit gehen. L.P. <sup>26</sup>/<sub>5</sub> 1920. Druck 130 mm. Reaktionen von Nonne und Wassermann negativ. In der C.F. 2 Zellen per cmm. Der Pat. hat während 7 Tagen Liquor Arsenit. Kalie. erhalten. *In der C.F. kein Arsen nachweisbar.*



*Fall 36.* Journal 1585/1919. August N. Tischler. 46 Jahre alt. Gewicht 80 kg. Aufgenommen med. Abteil.  $\frac{21}{10}$  1919. Klinische Diagnose: *Hereditäre spastische Spinalparalyse*.

*Anamnese:* Symptome seiner Krankheit seit dem 15ten Lebensjahr. *Status:* ausgesprochene Paraplegie der unteren Extremitäten. Kann ohne Stock nur schwierig gehen. Medik. Behandlung: seit der Aufnahme täglich 3 gr Bromkalium, ausserdem Luminal und Infus. Valerian, *L.P.* am  $\frac{23}{10}$ . Druck 140 mm. Reaktionen von Nonne und Wassermann negativ. In der C.F. keine Zellen. Pat. hat während zwei Tagen Liquor Arsenit. Kalie. erhalten. *In der C.F. kein Arsen nachweisbar.*

*Fall 37:* Journal 500/1919. Johan S. Bäcker. 59 Jahre alt. Gewicht 61.7 kg. Aufgenommen med. Abteil.  $\frac{6}{3}$  1919. Klinische Diagnose: *Tic Convulsive*.

*Anamnese:* Seit drei Monaten vor der Aufnahme Tic Convulsive in der rechten Kopfhälfte, sowie im oberen Teile der rechtsseitigen Halsmuskulatur. *Status:* Mit Ausnahme der Tic Convulsive keine Anzeichen für eine Erkrankung des Nervensystems. Medik. Behandlung: seit der Aufnahme 3 gr Bromkalium pro die, ausserdem Luminal. *L.P.*  $\frac{25}{3}$ . Druck 140 mm. Reaktionen von Nonne und Wassermann negativ. In der C.F. 2 Zellen per cmm. Pat. hatte während 8 Tagen Liquor Arsenit. Kalie. erhalten. *Die Arsenmenge im Blute betrug 0.0027 mg, die in der C.F. 0.0000 mg per 10 ccm.*

*Fall 38.* Journal 825/1920. Efraim B. Pantoffelmacher. 31 Jahre alt. Gewicht 65.2 kg. Aufgenommen med. Abteil.  $\frac{7}{5}$  1920, Klinische Diagnose: *Neuralgia N. Occipital*.

*Anamnese:* Seit drei Monaten neuralgische Symptome im Nacken. *Status:* Zum Nervensystem ist mit Ausnahme einer Empfindlichkeit über dem N. Occipital. nichts zu bemerken. Medik. Behandlung: Seit der Aufnahme täglich  $1\frac{1}{2}$  gr Chloric. Chin. *L.P.*  $\frac{11}{5}$ . Druck 110 mm. Reaktionen von Nonne und Wassermann negativ. In der C.F. 1—2 Zellen per cmm. Patient hatte während vier Tagen Liquor Arsenit. Kalie. erhalten. *In der C.F. kein Arsen nachweisbar.*

*Fall 39.* Journal 21/1919. Anselm S. Seeman. 22 Jahre alt. Gewicht 60.3 kg. Aufgenommen med. Abteil.  $\frac{28}{11}$  1918. Klinische Diagnose: *Neuritis N. ulnaris*.

*Anamnese:* Im Oktober 1918 Influenta pandemic. mit Pneumon. Am zehnten Tage der Krankheit merkte der Patient, dass die äusseren Finger der linken Hand eingeschlafen waren und Bewegungen mit denselben nicht mit der gewöhnlichen Kraft ausgeführt werden konnten. Herabgesetzte Sensibilität der beiden äusseren Finger der linken Hand, sowie der Muskelkraft. Die Interrosseen der linken Hand atrophisch. *L.P.*  $\frac{30}{11}$ . Druck 250 mm. Reaktion von Nonne positiv? In der C.F. eine Zelle per cmm. Pat. hatte an zwei Tagen Liquor Arsenit. Kalie. erhalten. *In der C.F. kein Arsen nachweisbar.*

Fall 40. Journal 1473/1919. Maurits N. 17 Jahre alt. Gewicht bei der Aufnahme 38.9 kg, am  $\frac{8}{10}$  40.2 kg. Aufgenommen med. Abteil.  $\frac{26}{9}$  1919 Klinische Diagnose: *Amyotrophische Lateralsclerose*.

*Anamnese:* Seit fünf Jahren Symptome der Krankheit. *Status:* Ausgesprochene Atrophie der oberen Extremitäten und spastische Paraplegie der unteren. Sensibilität nicht herabgesetzt. *L.P.* am  $\frac{7}{9}$ . Druck 250 mm. Nonne positiv. In der C.F. eine Zelle per cmm. Pat. hatte während 10 Tagen Liquor Arsenit. Kalie. erhalten. *Die Arsenmenge im Blute betrug 0.0018 mg und in der C.F. 0.0000 mg per 10 ccm.*

Fall 41. Journal 1120/1919. Hanna L. Lehrerin. 53 Jahre alt. Gewicht 53.7 kg. Aufgenommen med. Abteil.  $\frac{7}{7}$  1919. Klinische Diagnose: *Spondylit. + Paresis extremitat infer.*

*Anamnese:* Im Herbst 1907 Schmerzen im Bein während einer Woche wobei eine gewisse Schlaffheit der unteren Extremitäten zu beobachten war. Beides seither nicht verschwunden, hat jedoch an Intensität geschwankt. *Status:* Die Muskelkraft im Dorsalbeuger des linken Fusses erheblich herabgesetzt. Dieselbe ist auch im Plantarbeuger des linken Fusses, im Strecker des linken Kniegelenkes und Hüftgelenkes, sowie im Dorsalbeuger des rechten Fusses etwas herabgesetzt. Der Muskelsinn der linken grossen Zehe ist verschwunden, der der rechten wesentlich herabgesetzt. Babinski ist an beiden Füßen positiv. Romberg stark positiv. Röntgenbild der Wirbelsäule zeigt, dass der neunte Dorsalwirbel bedeutend niedriger ist als die übrigen. — — — Scheint wahrscheinlich ein Spondylit zu sein. — — — *L.P.* am  $\frac{8}{7}$  1919. Druck 120 mm. Reaktionen von Nonne und Wasserman negativ. In der C.F. eine Zelle per cmm. Pat. hatte an einem Tage Liquor Arsenit. Kalie. erhalten. *Arsenmenge im Blute 0.0002 mg, in der C.F. kein Arsen nachweisbar.*

In diesem Falle ruft das Einsetzen der Krankheit den Gedanken hervor, dass es sich um einen Polyneuritis handelt. Indessen ist es auffallend, dass die Symptome nie verschwunden sind. Die Symptome, welche bei der Aufnahme gefunden wurden, deuten auf eine Läsion der Pyramidenbahn, da Babinski an beiden Füßen positiv ist. Nehmen wir weiters auf die Röntgenfotographie Rücksicht, so kommen wir zu dem Schlusssatze, dass die Symptome, die der Pat. gegenwärtig aufweist, am ehesten von einem Spondyliten herkommen. Eigentümlich erscheint es, dass dieser die Ursache zu den Symptomen, welche der Patient schon vor 12 Jahren hatte, sein können sollte, da man kaum annehmen kann, dass der Spondylit während aller dieser Jahre fast im gleichen Stadium verblieben sein sollte, ganz besonders da Reizungsphänomene immer vorhanden sind.

Fall 42. Journal 1420/1919. Martin M. Seemann. 35 Jahre alt. Gewicht 67.1 kg. Aufgenommen med. Abteil.  $\frac{15}{9}$  1919. Klinische Diagnose: *Atrophia Muscular. Extremitat. sup. dxt + Arthrit. (URICA?).*

*Anamnese:* Vor zwei Jahren hatte der Pat. eine geschwollene rechte Hand und Schmerzen in derselben. Seither ein »merkwürdi-

ges Gefühl<sup>®</sup> in den beiden äusseren Fingern. Vor zwei Monaten neuerdings geschwollene rechte Hand und Schmerzen an derselben. *Status:* Atrophie der Unterarmmuskulatur und weiters der Interossen. Keine Sensibilitätsstörungen. Während des Krankenhausaufenthaltes bekam der Pat. plötzlich Schmerzen im rechten Knie. Dieses schwell an und war empfindlich. Ein paar Tage später trat ausserdem eine schmerzhaftte Auftreibung über dem Sternocleidonaviculargelenk auf. L.P. am <sup>17</sup>/<sub>9</sub>. Druck 90 mm. Reaktionen von Nonne und Wassermann negativ. In der C.F. weniger als eine Zelle per cmm. Pat. hatte an zwei Tagen Liqueur Arsenit. Kalic. erhalten. *Die Arsenmenge im Blute betrug 0.0016 mg, die in der C.F. 0.0000 mg per 10 ccm.*

Diesen Fall hat man wohl am ehesten als einen lokalisierten Neuriten, der im Zusammenhang mit dem akuten Einsetzen der Krankheit der Hand entstanden ist, aufzufassen.

*Fall 43.* Journal 1259/1919. Jöns B. Knecht. 57 Jahre alt. Gewicht 68.3 kg. Aufgenommen med. Abteil. <sup>14</sup>/<sub>8</sub> 1919. Klinische Diagnose: *Spondylarthrit. deform. + Ischias + Malum cox senil.*

*Anamnese:* Seit Herbst 1918 Schmerzen in der linken Hüfte. Während der letzten Zeit waren die Schmerzen so heftig, dass der Pat. das Bett hüten musste. Hat sich längs des ganzen Beines herabgebogen. *Status:* Pat. ist über dem N. ischiadicus der rechten Seite empfindlich und hat bei gestrecktem Hüften- und Kniegelenk Schmerzen im Beine. Im rechten Hüftgelenk eine gewisse Einschränkung der Rotation nach aussen, amsonsten nichts bemerkenswertes. Die Röntgenphotographie der Wirbelsäule und des Hüftbeines zeigt deutliche Veränderungen für Spondylit. deform. und deformierenden Arthriten. Medik. Behandlung: seit der Aufnahme täglich 3 gr Aspirin. An drei Tagen vor der L.P. Liqueur Arsenit. Kalic. L.P. am <sup>18</sup>/<sub>8</sub>. Druck 120 mm. Reaktionen von Nonne und Wassermann negativ. In der C.F. 2 Zellen per cmm. *Die Arsenmenge im Blute betrug 0.0017 mg, die in der C.F. 0.0000 mg per 10 ccm.*

*Fall 44.* Journal 1497/1919. Cecilia J. Frau. 66 Jahre alt. Gewicht 50.2 kg. Aufgenommen med. Abteil. <sup>30</sup>/<sub>9</sub> 1919. Klinische Diagnose: *Céphalea. Tumor cerebri?*

*Anamnese:* Frisch bis vor einem Jahre, wo sie Kopfschmerzen zu bekommen begann, welche während der Nächte am stärksten waren. Des Morgens verschwanden sie ziemlich, aber nahmen am Nachmittag wieder zu. Gleichzeitig mit den heftigsten Schmerzen trat mitunter Erbrechen auf. Auszug aus der Röntgenphotographie: Von der Spitze der hinteren Process. clinoid. zieht ein dichter Schatten schief nach rückwärts und abwärts. Dieser besteht aus zwei nach unten gehenden, divergierenden, fast geraden Linien, welche plötzlich etwas oberhalb der oberen Kontur des Felsenbeines aufhören. Dieser Schatten ist sowohl von der rechten als auch von der linken Seite sichtbar und ist von der hinteren Kontur des Clivus durch eine Zwischenraum von 2—3 mm getrennt. Möglicherweise liegt eine Hypertrophie oder Brückenbildung der hinteren Process. clinoid. vor.

Im anderen Falle handelt es sich um eine Verkalkung und da wahrscheinlich in einem Tumor oder einem Basalgefäß. Das Nervensystem weist keine *objektiven* Abweichungen vom normalen auf. Medik. Behandlung: Seit dem  $\frac{4}{10}$  täglich 10 gr Sal. Carlsbadense. L.P. am  $\frac{7}{9}$  Druck 150 mm. Nonne's Reaktion negativ. In der C.F. 2 Zellen per cmm. Patient hatte an zwei Tagen vor der L.P. Liquor Arsenit. Kalie. erhalten. *In der C.F. kein Arsen nachweisbar.*

In diesem Falle ist die Diagnose keineswegs sicher und nur die Röntgenphotographie hat einige Anhaltspunkte für die Beurteilung der Ursachen, die dem Kopfschmerzen zugrunde liegen, gegeben. Für die Annahme eines organischen Leidens spricht das Verhältnis, dass der Kopfschmerz den Patienten, seit dem Beginn desselben, eigentlich nie vollständig verlassen hat. Andererseits hat er an Intensität ziemlich stark gewechselt, ganz besonders zu den verschiedenen Tageszeiten, welche Erscheinung indessen nicht mit Bestimmtheit dagegen spricht, dass die im Röntgenbild zu sehende Veränderung die Ursache des Kopfschmerzes sein könne.

*Fall 45.* Journal 942/1920. Henrik A. Landmann. 33 Jahre alt. Gewicht 66 kg. Aufgenommen med. Abteil.  $\frac{29}{3}$  1920. Klinische Diagnose: *Epilepsie secundar. e Tumor. cerebr.*

*Anamnese:* Pat. hatte im Dezember 1918 Influenza pandemic. Seit ungefähr zwei Monaten vor der Aufnahme litt der Pat. an Kopfschmerzen und Schwindelanfällen, welche Beschwerden oft mehrmals täglich aufgetreten sind. Nach den Anfällen hat sich der Pat. in der Regel während einer halben Stunde müde und schläfrig gefühlt. Die Schwindelanfälle dauerten gewöhnlich 5—10 Minuten. Zungenbisse sind nicht vorgekommen. Über den *Status* wird vermerkt: Reaktion von Romberg positiv. Die Zunge deviiert etwas nach rechts. Eine leichte rechtsseitige Facialisparesis, sowie eine Andeutung zu rotatorischem Nystagmus vorhanden. Am  $\frac{1}{6}$  ist vermerkt, dass der Pat. in der vorhergehenden Nacht einen Anfall mit Bewusstlosigkeit und Krampf in Armen und Beinen gehabt hatte. Bei der Entlassung hatte der Pat. bis zum  $\frac{11}{6}$  drei ähnliche Anfälle gehabt. Das Röntgenbild des Craniums zeigt ganz normale Verhältnisse, mit der Ausnahme, dass die linke Stirnseite defekt oder auf alle Fälle auffällig luftarm war. L.P. am  $\frac{1}{6}$ . Druck 155 mm. In der C.F. keine Zellen. Reaktionen von Nonne und Wassermann negativ. Pat. hat während vier Tagen Liquor Arsenit, Kalie. erhalten. *In der C.F. kein Arsen nachweisbar.*

Pat. starb am  $\frac{11}{11}$  1921 im Krankenhaus zu Kristianstad. Patholog. anatom. Diagnose: Tumor cerebri (Lob. temp. sin.).

*Fall 46.* Journal 973/1919. Joel L. 14 Jahre alt. Gewicht 31 kg. Aufgenommen med. Abteil.  $\frac{3}{6}$  1919. Klinische Diagnose: *Paralysis extrem. sup. sin. p. embol. cerebr. e stenosis valvul. mitral.*

*Anamnese:* Seit 14 Tagen Symptome von Monoplegie, *Status Cor.*: objektive Zeichen für Mitralisfehler (Stenosis). Pat. hat eine linksseitige untere Facialisparesis. Der linke Arm ist vollständig paralytisch. Die Muskelkraft des linken Beines erscheint im Knie-,



Fuss- und Hüftgelenk herabgesetzt. Babinski des linken Fusses positiv. Im Übrigen keine sicheren Abweichungen vom Normalzustande des Nervensystems. Medik. Behandlung: Seit der Aufnahme täglich 4 gr Bromkalium und Solut. citric. Ferr. chin. 4 300. Pat. wurde am 6. lumbalpunktiert. Druck 170 mm. Die Reaktion von Nonne war neg. Wassermann? In der C.F. eine Zelle per cmm. Vor der Lumbalpunktion hat der Pat. an zwei Tagen Liquor Arsenit. Kalie. erhalten. *Die Arsenmenge im Blute betrug 0.0012 mg und die in der C.F. 0.0000 mg per 10 ccm.*

*Fall 47.* Journal 1284 1919. Alfred H. Maurer. 57 Jahre alt. Gewicht 63.6 kg. Aufgenommen med. Abteil. <sup>20</sup>/<sub>8</sub> 1919. Klinische Diagnose: *Syndroma Menieri (Neuritis acustica)*.

*Anamnese:* Pat war bis zum Jahre 1914 frisch, da er einen 10 Minuten dauernden »Anfall« von Schwindel bekam. Seither hatte der Patient Sausen im rechten Ohr und hat das Gehör in diesem Ohre abgenommen. Während der folgenden Jahre hat jedes Jahr ein paar ähnliche Anfälle gehabt. Seit sechs Wochen wiederholen sich die Anfälle indessen täglich und der Schwindel hat derart zugenommen, dass der Pat. eine Hilfe benötigt, um gehen zu können. Seit drei Wochen ist hierzu ausserdem heftiges Erbrechen gekommen. Wenn die Anfälle kommen, hat der Patient ein Gefühl als ob sie Gegenstände sich herumdrehen würden. Die längste Dauer eines Anfalles ist 1½ Stunden gewesen. *Status:* Otologische Untersuchung. Das Trommelfell des rechten Ohres ist normal. Hört mit diesem Ohr eine leise sprechende Stimme auf weniger als ½ Meter Abstand. Kein spontaner Nystagmus und kein spontanes Fehlzeigen. Bei der Spülung des rechten Ohres mit 18 gradigem Wasser wird nach einer halben Minute horizontaler, rotatorischer Nystagmus nach links, sowie normaler Fall und Zeigereaktion erhalten. Bei der Doppelspülung mit 20-gradigem Wasser wird nach ca 40 Sekunden ein gelinder, horizontaler rotatorischer Nystagmus nach links, aber kein deutlicher Fall oder Zeigereaktion erhalten. Bei der Ausspülung beider Ohren mit 47-gradigem Wasser wird kein Nystagmus und keine Fehlzeigen erhalten. Bei der Spülung beider Ohren mit 18-gradigem Wasser wird nach 30 Sekunden horizontaler Nystagmus nach links bekommen. Bei der Rotation nach links wird horizontaler Nystagmus nach rechts erhalten. Dieser dauert 15 Sekunden an. Bei der Rotation nach rechts wird 25 Sekunden dauernder, horizontaler Nystagmus nach links erhalten. Rinne negativ. Schwabach geschwächt. Diagnose: *Neuritis acustica*. Das Nervensystem im übrigen normal. Medik. Behandlung: seit <sup>25</sup>/<sub>8</sub> täglich 1—3 gr Jodkalium, seit <sup>26</sup>/<sub>8</sub> 5 gr Ung. Hydrargyr. 5 gr pro die. *L.P.* <sup>27</sup>/<sub>8</sub>. Druck 140 mm. Reaktion von Nonne schwach positiv, Wassermann negativ. In der C.F. weniger als eine Zelle per cmm. Pat. hat während drei Tagen Liquor Arsenit. Kalie. erhalten. *Die Arsenmenge im Blute betrug 0.0022 mg und die in der C.F. 0.0000 mg per 10 ccm.*

*Fall 48.* Journal 616/1919. Elsa H. 14 Jahre alt. Gewicht?



Aufgenommen med. Abteil.  $26\frac{2}{3}$  1919. Klinische Diagnose: *Meningitis seros.*

*Anamnese:* Erkrankte am Tage vor der Aufnahme an Kopfschmerz und allgemeinen Unlustgefühl. Der Kopfschmerz steigerte sich allmählich und es stellten sich Schmerzen gegen das Rückkreuz hinunter ein. Hat am Aufnahmetag mehrmals erbrochen. *Status:* das Sensorium ist frei. Pat. markiert ein wenig Nackensteifheit. Zeigt im übrigen keine Symptome des Nervensystems. Temperatur  $39.3^{\circ}\text{C.}$ , am  $26\frac{1}{3}$  sowie am  $31\frac{1}{3}$  afebril. Medik. Behandlung: Seit der Aufnahme täglich 4 gr Urotropin. Bei der L.P. am Aufnahmetag war der Druck 210 mm. Reaktion von Nonne negativ. In der C.F. 22 Zellen (Lymphozyten) per ccm. Bei abermaliger L.P., die am  $31\frac{1}{3}$  ausgeführt wurde war der Druck 190 mm. Reaktion von Nonne negativ und in der C.F. 2—3 Zellern per cmm. Pat. hatte vor dieser L.P. während 5 Tagen Liquor Arsenit. Kalie. erhalten. *Die Arsenmenge im Blute betrug 0.0020 mg und die in der C.F. 0.0018 mg per 10 ccm.*

*Fall 49.* Journal 699 1919. Johanna N. Frau. 36 Jahre alt. Gewicht 81 kg. Aufgenommen med. Abteil.  $10\frac{1}{4}$  1919. Klinische Diagnose: *Meningit. seros.*

*Anamnese:* Pat. war im allgemeinen bis Februar 1919 frisch, da sie an Kopfschmerzen zu leiden begann. Diese waren zu Beginn nicht stark und ausserdem intermitierend, sie nahmen jedoch allmählich an Intensität zu. Die Schmerzen sind einmal auf den Nacken und einmal auf die Schläfen und die Stirn lokalisiert gewesen. Schon bevor der Pat. Kopfschmerzen bekam, sollen die Nächsten gesagt haben, dass sie »in den Augen merkwürdig aussieht« ohne jedoch näher angeben zu können, worin dies bestand. In der ersten Woche des Monates März merkte Pat. dass sie den Augendeckel des linken Auges nicht aufheben konnte. Ungefähr drei Wochen vor der Aufnahme stellte sich Flimmern vor den Augen ein und der Pat. hatte schwer, Gegenstände mit beiden Augen gleichzeitig zu fixieren, da die Gegenstände hierbei undeutlich wurden. Während der letzten Zeit vor der Aufnahme litt der Pat. an Sausen in den Ohren und Schwindel. Wurde am  $28\frac{2}{3}$  symptomfrei entlassen.

*Status: Augenuntersuchung.* S. o. s.  $5\frac{1}{6}$  und o. d.  $6\frac{1}{6}$ . Liesst Jägers Tabelle Nr. 1 normal. Die Pupillen sind verschwommen und zeigen eine Prominenz von ca 3 Dioptrien. Pat. hat Doppelbilder mit wechselndem Abstand nach links unten. (Linksseitige Trochlearisparese?) Hat Ptosis des des linken Augendeckels sowie Nystagmus bei der Blickrichtung nach rechts oben. *Ohrenuntersuchung:* Pat. vernimmt Flüsterstimme am linken Ohr auf ein Meter Entfernung und am rechten Ohr auf nicht ganz einen Meter. Die höchsten Töne werden von beiden Ohren gleich gut vernommen. Die tiefsten Töne werden vom linken Ohr etwas schwächer als vom rechten gehört. Weber nach links lateralisiert, spontan keine Fehldeutung. Bei der Ausspülung des rechten Ohres mit 20-gradigem Wasser wurde mit dem rechten Arm kein Fehldeuten konstatiert und bei der Spül-

ung des linken Ohres kein Fehlzeigen mit dem linken Arm. Die Reaktion war im übrigen für Fallbewegung, Fehldeuten und Nystagmus positiv. Die Reaktion von Romberg nicht sicher positiv. Am  $27\frac{1}{2}$  ist die Staspapille zurückgegangen. Das rechte Auge ist jetzt ophtalmoskopisch, ohne Anmerkung. Die Papille des linken Auges ist verschwommen und hyperämisch. Hinsichtlich des *Nervensystems* zeigt der Pat. im übrigen keine Abweichungen vom normalen. Die Temperatur war während der ersten Wochen nach der Aufnahme subfebril. Röntgenphotographie ohne besonderem. Medik. Behandlung: Seit  $11\frac{1}{4}$  täglich 3 gr Bromkalium und seit  $12\frac{1}{4}$  0.5—1.5 gr Jodkalium pro die. L.P. am  $20\frac{1}{4}$ . Druck 200 mm. Reaktionen von Nonne und Wassermann negativ. In der C.F. 3 Zellen per cmm. Pat. hat während 3 Tagen Liquor Arsenit. Kalic. erhalten. In der C.F. kein Arsen nachweisbar. In einer Blutprobe die am  $18\frac{1}{4}$  nach einem Tage Arsenzufuhr entnommen wurde, betrug die Arsenmenge 0.0002 mg per 10 ccm.

Fall 50. Journal 909 1919. Allan C. 13 Jahre alt. Gewicht 39.8 kg. Aufgenommen med. Abteil.  $19\frac{1}{2}$ . Klinische Diagnose: *Meningitis seros.*

Anamnese: Im grossen ganzen ist der Pat. bis vor drei Wochen frisch gewesen, da er an »Spanischer Krankheit« erkrankte. Lag ca 10 Tage im Bette. Zur gleichen Zeit als er diese Krankheit bekam, begann er sich »steif im Nacken« zu fühlen, welches Gefühl in seither nicht verlassen hatte. Pat. war ein paar Tage auf und konnte sogar in die Schule gehen. Er musste jedoch aufhören, da er auf Grund von Doppelsehen nicht schreiben konnte. Status: Bei extremer Rotation mit den Halswirbeln bekommt der Pat. Schmerzen. (Pat. zeigte bei poliklinischer Untersuchung am Tage vorher Nackensteifheit.) Augenuntersuchung. S. o. d.  $\frac{5}{6}$  und o. s.  $\frac{5}{12}$ . Beide Pupillen sind verschwommen und zeigen eine Prominenz von ca 3 Dioptrien. Ausgesprochener Nystagmus in beiden Blickrichtungen. Im übrigen zeigt das *Nervensystem* keine objektiven Abweichungen. Temp. Subfebril. Medik. Behandlung: Seit  $31\frac{1}{2}$  täglich 3 gr Aspirin. L.P.  $22\frac{1}{2}$ . Druck 260 mm. Reaktion von Nonne negativ. In der C.F. eine Zelle per cmm. Pat. hatte während 3 Tagen Liquor Arsenit. Kalic. erhalten. In der C.F. wurden 0.0009 mg Arsen per 10 ccm gefunden.

Fall 51. Journal 1176 1919. Bååth K. Lokomotivheizer. 35 Jahre alt. Gewicht 62.6 kg. Aufgenommen med. Abteil.  $21\frac{1}{7}$  1919. Klinische Diagnose: *Meningitis seros.* + *Epilepsia.*

Anamnese: Seit fünf Jahren mässig frequente epileptische Anfälle. Seit einem Monat auf Nacken und Stirn lokalisierten Kopfschmerz. Weiters hatte er Sausen in den Ohren gehabt. Dagegen keinen Schwindel oder Irresein und auch kein Erbrechen. Status: Augenuntersuchung am  $22\frac{1}{7}$ . Beide Pupillen sind verschwommen und hyperämisch aber kaum prominent. Im übrigen nichts bemerkenswertes. Eine am  $12\frac{1}{8}$  vorgenommene Augenuntersuchung zeigt unveränderte Verhältnisse. Bei der Untersuchung des *Nervensystems* im

übrigen werden keine Zeichen einer Krankheit gefunden, Temperatur in der Regel afebril. Medik. Behandlung: seit der Aufnahme täglich 4 gr Bromkalium, sowie seit  $^{31}/_7$  3 gr Aspirin pro die und Luminal  $0.05 \times 2$ . L.P. am  $^{22}/_7$  1919. Druck 230 mm. Reaktion von Nonne und Wassermann negativ. In der C.F. wurden 1—2 Zellen per cmm gefunden. Pat. hatte an einem Tage Liquor Arsenit. Kalie. erhalten. *In der C.F. wurden in 10 ccm 0.0004 mg Arsen festgestellt.*

Von den letzten vier Patienten haben alle deutliche Zeichen eines erhöhten intercraniellen Druckes besessen (Cerebrospinal- und Augenbefund). Irgend eine bestimmte Ätiologie kann man in keinem dieser Fälle finden. Die Zellenanzahl war nur in dem ersten dieser vier Fälle erhöht (möglicherweise auch im zweiten mit 3 Zellen), sie ist indessen schon nach fünf Tagen auf das normale zurückgegangen.

*Fall 52.* Journal 4/1920. Alfred H. Schwerarbeiter. 39 Jahre alt. Gewicht? Aufgenommen med. Abteil.  $^{19}/_9$  1919. Klinische Diagnose: *Poliomyelitis acuta.*

*Anamnese:* Im allgemeinen bis Mitte August 1919 gesund, da er Kopfschmerzen und allgemeines Unwohlsein bekam. Nach wenigen Tagen Schmerzen im ganzen Körper. Am  $^{20}/_8$  fühlte sich der Pat. während einer Promenade plötzlich schwach in den Beinen. Gleich nachdem er sich zu Bette begeben hatte, bekam er in beiden Beinen Parästasien und ungefähr gleichzeitig stellte sich Unvermögen, die Beine zu bewegen, ein. Während der nächstfolgenden Tage wurde es für den Pat. auch schwierig die Arme zu bewegen. Bei der Erkrankung hatte der Patient Schwierigkeiten Harn zu lassen; dies verschwand jedoch bald. *Status:* Totale Paralyse der Beine und ziemlich ausgesprochene Paralyse der oberen Extremitäten, sowie weiters der Rumpfmuskulatur. Die Erlähmung ist von peripherem Typ. Lasègue ist an beiden Beinen bei  $45^\circ$  positiv. Hinsichtlich des Nervensystems ist im übrigen nichts besonderes zu bemerken. Medik. Behandlung: seit der Aufnahme bis zum  $^{28}/_{10}$  täglich 3 gr Aspirin. L.P. am  $^{26}/_9$ ,  $^3_{11}$  1919 und am  $^8_{12}$  1920. Bei den entsprechenden Lumbalpunktionen betrug die Zellenanzahl 16, 8 und 1—2 per cmm. Die Reaktion von Nonne war bei allen drei Gelegenheiten positiv. Der Druck betrug 145, 145 und 125 mm. Vor der ersten und letzten Lumbalpunktion hatte der Patient während drei Tagen vor diesen Liquor Arsen. Kalie. erhalten. *Die Arsenmenge betrug bei den resp. Gelegenheiten 0.0013, 0.0000 und 0.0010 mg per 10 ccm.*

*Fall 53.* Journal 9/1920. Erik A. Knecht. 15 Jahre alt. Gewicht 41.7 kg. Aufgenommen mediz. Abteil.  $^{18}/_{10}$  1919. Klin. Diagnose: *Poliomyelitis acuta (Sequela post. Poliom.).*

*Anamnese:* Der Pat. erkrankte ziemlich plötzlich am  $^{22}/_8$  1919. Bekam leichtes Frieren, Kopfschmerzen und allgemeines Unwohlsein. Am Tage darauf Schmerzen im Rücken, welche in die Beine hinabstrahlten. Die Beine wurden schlaff. Wurde in dem Krankenhaus seiner Heimat sechs Wochen gepflegt. Während dieser Zeit war

das linke Bein erheblich schlaff, aber der Pat. konnte daselbe gleichwohl etwas bewegen. *Stat.:* Bedeutende Paresis des linken Beines, insbesondere in dessen proximalen Teil. Die Bewegungen der Zehen gehen mit normaler Kraft vor sich. Reaktion von Babinski am linken Bein positiv. Weiters eine Paresis des unteren Teiles der rechtsseitigen Rückenmuskulatur. Hinsichtlich des *Nervensystems* ist im übrigen nichts zu bemerken. Medik. Behandlung: seit  $^{21}_{10}$  3 mg Nitras Strychn. pro die. Patient wurde am  $^{21}_{10}$  *lumbalpunktiert*. Druck 200 mm. Reaktion von Nonne positiv. Reaktion von Wassermane neg. In der C.F. fanden sich 8 Zellen per cmm. Pat. hatte während drei Tagen Liquor Arsenit. Kalic. erhalten. *Die Arsenmenge im Blute betrug 0.0014 mg und in der C.F. 0.0012 mg per 10 ccm.*

*Fall 54.* Journal 11/1920. Alfred V., Landmann. 31 Jahre alt. Gewicht? Aufgenommen med. Abteil.  $^{5}_{9}$  1919. Klin. Diagnose: *Poliomyelitis acuta.*

*Anamnese:* Erkrankte am  $^{8}_{8}$  an Schmerzen im Magen ohne dyspeptische Symptome. Am 10. August fühlte er sich müde und legte sich zu Bette. Am folgenden Tage Schmerzen im Rückkreuz und in den Armen. Am 11. August wurde der Pat. vom Arzte besucht, welcher Nachensteifheit konstatierte. Am 12. August merkte der Patient, dass ihn das linke Bein nicht trug und am folgenden Tage trat eine Lähmung des rechten Beines ein. Am 14. und 15. August wurde der Pat. ausserdem in den Armen schlaff. Während der ersten Tage seines Zubetteseins musste der Patient ungefähr einmal in der Stunde Harn lassen. Während der späteren Zeit weniger oft. Am ersten Tage, da der Pat. zu Bette lag, betrug die Temperatur 39.5°. Während der folgenden Zeit hat sie sich zwischen 37.5 und 38 Graden C. gehalten. *Stat.:* Mit Ausnahme eines geringen Bewegungsvermögens in den Zehen des linken Fusses herrscht vollständige Paralyse im linken Beine. Erhebliche Paresis im rechten Beine und beiden Armen. Die Bauchmuskulatur stark paretisch. Hinsichtlich des Nervensystems im übrigen nichts zu bemerken. Während des Krankenhausaufenthaltes, mit Ausnahme einzelner unbedeutender Unregelmässigkeiten, im grossen ganzen afebrile Temperatur. Medik. Behandlung: Seit der Aufnahme bis zum  $^{31}_{10}$  je 3 gr Urotropin und Aspirin per Tag. Pat. wurde am  $^{9}_{9}$ ,  $^{23}_{10}$  und  $^{9}_{11}$  *lumbalpunktiert*. Die Resultate der entsprechenden Punktionen waren folgende: Druck 230, 220 und 200 mm. Reaktion von Nonne pos, pos und pos? »Mässig erhöhte« Zellenanzahl, keine und 2—3 Zellen per cmm. Die Reaktion von Wassermann neg. Patient hat vor den verschiedenen Lumbalpunktionen an resp. 3, 2 und 8 Tagen Liquor Arsenit. Kalic. erhalten. *Die Arsenmenge in der C.F. betrug in den resp. Fällen 0.0018, 0.0008 und 0.0008 mg Arsen per 10 ccm. Die Arsenmenge im Blute nach der letzten Lumbalpunktion war 0.0034 mg.*

*Fall 55.* Journal 12/1920. Edvin N., Landmann. 22 Jahre alt. Gewicht 74.7 kg. Aufgenommen med. Abteil.  $^{24}_{10}$  1919. Klin. Diagnose: *Poliomyelitis acuta.*



*Anamnese:* Am  $^{21}_{10}$  passierte es dem Pat., dass er von einem Wagen fiel, wobei er mit dem Rücken gegen die Wagenkaute schlug. Er klagte über Schmerzen im Rücken und begab sich zu Bette. Er konnte am folgenden Tag trotzdem aufstehen, musste sich aber am nachmittag auf Grund allgemeinen Krankheitsgefühles wieder zu Bett begeben. Die Temperatur betrug hierbei 38.5 C. Der Pat. klagte am Nachmittage über Schmerzen im Rücken und in den Beinen. Am folgenden Tage wurden die Beine schwach und die Schmerzen im Rücken und in den Beinen nahmen zu. Am Abende des gleichen Tages ( $^{22}_{10}$ ) konnte der Patient während einiger Minuten nur schwierig atmen. «Die Brust stand still und die Halsmuskeln zogen sich zusammen». Am Morgen des folgenden Tages, d. h. am Aufnahmetage hatte er einen ähnlichen Anfall. *Stat.:* Gelinde Nackensteife vorhanden. Lasègue an beiden Beinen bis 10 Graden positiv. Pat. hat Schmerzen längs der Wirbelsäule und eine ausgesprochene Hyperästhesie in beiden Beinen und in der oberen Thoraxhälfte. Auf Grund der Hyperästhesie ist es unmöglich, irgendeine Auffassung über das Vorhandensein von Paresen zu erhalten. Babinski ist am linken Fuss positiv, am rechten unsicher. Patellarreflexe sind von ungefähr normaler Lebhaftigkeit. *Tagesaufzeichnung:* am  $^{10}_{11}$ . Pat. kann das rechte Hüftgelenk beugen, hat aber eine deutliche Paresis. Weniger ausgesprochen ist diese im Beuger des linken Hüftgelenkes. Beiderseitige Paresis in den Streckern des Hüft- und Kniegelenkes. Das gleiche gilt für den linken Beuger des Kniegelenkes. Der Beuger des rechten Kniegelenkes kann nur in sehr geringem Grade eine Bewegung zustandebringen. Zur Plantarflexion ist beiderseits nichts zu bemerken. Die Dorsalflexion ist dagegen hochgradig herabgesetzt. *Tagesaufzeichnung* am  $^{11}_{11}$ . Der Pat. gibt an, dass er die Arme schwach fühlt und dass sie «schlafen». Am  $^3_5$  wird vermerkt, dass die Patellarreflexe schwach sind. *Medik. Behandlung:* seit  $^{26}_{10}$ . Urotropin. 3 gr pro die *L.P.* am  $^{26}_{10}$ . Druck 250 mm. Reaktion von Nonne schwach positiv. Reaktion von Wassermann neg. In der C.F. 80 Zellen per cmm (Lymphocyten). Patient hatte während zwei Tagen Liquor Arsenit. Kalic. erhalten. *Die Arsenmenge in der C.F. betrug 0.0007 mg per 10 ccm.*

Die Fälle 52 und 53 bieten im wesentlichen ein typisches Bild von Poliomyelitis acuta. Im ersteren dieser findet man gleichwohl einen positiven Babinski, was man bei Poliomyelitis nicht zu erwarten hat, der aber doch vorkommen kann. Im übrigen finden sich diesem Kalle gar keine Symptome einer spastischen Paresis, sondern es weisen alle anderen Erscheinungen darauf hin, dass es sich um eine schlaffe Paresis resp. Paralysis handelt, was mit Poliomyelitis übereinstimmt. Auch die Erkrankung und die Ausbreitung der Lähmung sprechen eine deutliche Sprache dafür, dass es sich in diesem Falle um Poliomyelitis handelt. Der zweite dieser Fälle kann als für die fragliche Krankheit typisch betrachtet werden. Im Falle 54 ist der Patient nicht weniger als 7 Tage vor der zuletzt eingetretenen Lähmung der Arme erkrankt, was mit einer Poliomyelitis



acuta nicht gut übereinstimmt, sondern eher auf Polyneuritis hinweist. Indessen finden sich Zeichen, die mehr für die Annahme einer Poliomyelitis acuta sprechen; so die Schwierigkeit Harn zu lassen, die Nackensteife, sowie die Ergebnisse der Lumbalpunktion, und weiters das mit hohem Fieber plötzliche Einsetzen des Krankheitsverlaufes. Alle diese Symptome stimmen gut mit erwähnter Krankheit überein. Der Fall 55 zeigt dagegen ein Krankheitsbild, welches keineswegs so leicht zu deuten ist. Fürs erste findet sich in der Anamnese ein Trauma, welchem die Krankheitssymptome ziemlich unmittelbar folgen. Den Schmerzen, die gerade an der Stelle aufgetreten sind, wo sich das Trauma befunden hatte, kann eine gewisse Bedeutung nicht abgesprochen werden. Erstaunender ist es, dass so kräftige Symptome auftreten, ohne dass der Patient Kopfschmerzen hatte, was sonst ein fast konstantes Symptom bei Poliomyelitis zu sein pflegt. Weiters ist es auffallend, dass der Patient ca drei Wochen nach Beginn der Krankheit gewisse parästhetische Symptome der Arme aufweist. Dies könnte möglicherweise so gedeutet werden, dass der Krankheitsprozess noch nicht vollständig abgeschlossen sei, was also nicht mit Poliomyelitis übereinstimmt. Indessen ist es nicht unwahrscheinlich, dass diese letzteren Symptome rein funktionell erklärt werden könnten, da der Patient ausgesprochen neurotisch war. Sollte das Trauma die Ursache zu der Krankheit gewesen sein, so dürften die Symptome am ehesten durch eine Blutung im Rückenmarkkanal herbeigeführt worden sein. Es wäre dann wahrscheinlich gewesen, dass man in der C.F. welche Anzeichen hierfür gefunden hätte. In der C.F. fanden sich indessen nur Anzeichen einer Reizung der Meningen, dagegen keine für eine Blutung. Verlauf der Krankheit: akutes Einsetzen, Temperatursteigerung, Lähmung, welche wahrscheinlich nach einem bis zwei Tagen ihren Höhepunkt erreicht; die erhöhte Zellenanzahl in der C.F. spricht ziemlich bestimmt dafür, dass es sich um einen Fall von Poliomyelitis handelt. In diesem Fall findet sich zumindestens zu Beginn der Krankheit ein positiver Babinski, was indessen, wie schon erwähnt, nicht gegen die Annahme spricht, dass ein Poliomyelit vorhanden gewesen ist.

*Fall 56.* Journal 1627/1919. Nils N., Schwerarbeiter. 47 Jahre alt. Gewicht? Aufgenommen med. Abteil. <sup>31</sup>/<sub>10</sub>. Gestorben <sup>4</sup>/<sub>11</sub> 1919. Klinische Diagnose: *Meningitis tuberculos.*

*Anamnese:* Erkrankte sechs Tage vor der Aufnahme mit Kopfschmerzen und Erbrechen. *Stat.:* Pat. ist unklar. Deutliche Nackensteife vorhanden. Am <sup>2</sup>/<sub>11</sub>. Ptosis des linken Auges. Am <sup>3</sup>/<sub>11</sub> die Bewegungen der Augen unkoordiniert. Der Harn enthält Spuren von Albumin mit Massen von weissen Blutkörperchen im Sediment. Im Übrigen ist zu den Untersuchungen, die ausgeführt werden konnten, nichts zu bemerken. Temperatur um 38 Grade. Pathologisch-anatomischer Befund: Die weichen Gehirnhäute sind durchscheinend und zeigen Hyperämie. Keine Erweiterung der Ventrikel vorhanden, An den Gehirnhäuten finden sich einzelne tuber-

kulose Knoten. Diagnose: Meningitis tuberculos. L.P. am  $\frac{2}{11}$ . Druck 250 mm. Reaktion von Nonne positiv. In der C.F. 415 Zellen (Lymphozyten) per cmm. Patient hatte während zwei Tagen Liquor Arsenit. Kalic. erhalten. Die Arsenmenge in der C.F. betrug 0.0012 mg per 10 ccm.

Fall 57. Journal 1633/1919. Anna N., Fräulein. 21 Jahre alt. Aufgenommen med. Abteil.  $\frac{31}{10}$  1919. Gestorben  $\frac{7}{11}$  1919. Klin. Diagnose: Meningitis tuberculos.

Anamnese: Seitdem der Patient im Oktober 1918 »spanische Krankheit« gehabt hatte, litt er an Kopfschmerz. Am 17. Oktober 1919 begann der Pat. nach den Mahlzeiten zu erbrechen, die Kopfschmerzen nahmen zu und Pat. begann über Schmerzen im Rücken zu klagen. Stat.: Pat. beantwortet bei der Aufnahme einige Fragen wird aber nach kurzer Zeit unklar. Deutliche Nackensteife vorhanden, sowie auch allgemeine Hyperästhesie. Hat längs des Rückgrades und im Nacken starke Schmerzen. Temperatur um  $39^{\circ}$ . Am  $\frac{3}{11}$  kann Pat. nicht Harn lassen. Beide Beine sind paralytisch und es können von diesen keine Reflexe ausgelöst werden. Am  $\frac{4}{11}$ . Ptosis des linken Auges. Die Pupille dieses Auges reagiert nicht auf Licht. Medik. Behandlung: Seit der Aufnahme täglich 5 gr. Urotropin. Gestorben am  $\frac{7}{11}$ . Anatomischer Befund: Die basalen Cisternen sind von einer gelbgrünen Flüssigkeit erfüllt, und an der Basis findet man ein reichliches Exsudat. Der Ablauf vom vierten Ventrikel ist zusammengeklebt. Die Seitenventrikel sind stark erweitert. Die weichen Häute rund um das Rückenmark erreichen eine Dicke von 3 mm und liegen wie ein dicker Panzer um dasselbe. Die Häute sind reichlich mit tuberkulösen Knoten besetzt. Diagnose: Meningitis tuberculosa. Lumbalpunktionen wurden vorgenommen am  $\frac{1}{11}$ ,  $\frac{2}{11}$  und  $\frac{3}{11}$ . Bei den entsprechenden Untersuchungen war der Druck 190, 190 und 590 mm. Die Reaktion von Nonne war stets positiv. Bei der ersten von den genannten Punktionen wurde die Zellenanzahl nicht ermittelt (sie hat am Tage vorher 300 per cmm betragen). Bei den beiden letzten Punktionen war die Zellenanzahl resp. 310 und 380 per ccm. Vor der ersten L.P. hatte Patient an einem Tage Liquor Arsenit. Kalic. erhalten. Die Arsenmenge nach den resp. Injektionen betrug 0.0008, 0.0006 und 0.0005 mg. Die Arsenmenge im Blute, welches gleichzeitig mit der Zweiten hier erwähnten Lumbalpunktionen entnommen wurde, erreichte 0.0004 mg, alles in 10 ccm.

Fall 58. Journal 1518/1919. Folke J. 12 Jahre alt. Aufgenommen med. Abteil. am  $\frac{4}{10}$  1919. Klin. Diagnose: Meningitis tuberculosa.

Anamnese: Pat. erkrankte am  $\frac{27}{9}$  unter Kopfschmerzen und Erbrechen, was seither anhält. Stat.: Ausgesprochene Nackensteifheit. Bedeutende Hyperästhesie. Temperatur am Aufnahmetag  $38.5^{\circ}$ . Im Harn Spuren von Albumin, im Sediment nichts pathologisches. Am  $\frac{6}{10}$  sind die Augenbewegungen unkoordiniert. Verschieden grosse Pupillen. Gestorben am  $\frac{9}{10}$ . Pathologisch-anatomischer Befund:

Die weichen Häute sind reichlich mit tuberkulösen Knoten besetzt. An der Gehirnbasis sind die weichen Häute von einem chromgelben Exsudat durchtränkt. Keine Erweiterung der Seitenventrikel. Diagnose: *Meningitis tuberculosa*. Pat. wurde am Tage der Aufnahme lumbalpunktiert. Vor der Lumbalpunktion hatte er drei verschiedenen Liquor Arsenit. Kalie. erhalten. Er hatte jedoch im Verlaufe des Tages wiederholt Erbrechen. Der Druck betrug bei der Punktion über 500 mm. Reaktion von Nonne positiv. In der C.F. 142 Zellen per cmm. Die Arsenmenge betrug in der C.F. 0.0001 mg per 10 ccm.

Fall 59. Journal 1094/1919. Viktor F., Volksschullehrer, 50 Jahre alt. Gewicht 71.9 kg. Aufgenommen med. Abteil <sup>28</sup>/<sub>6</sub> 1919. Klin. Diagnose: *Meningitis (Luetica?)*.

Anamnese: Pat. ist im grossen ganzen bis vor zwei Jahren frisch gewesen, da er sich in der rechten Seite der Kinnlade schlaff fühlte. Dieses Gefühl der Schlaffheit verschwand nach ein paar Monaten und ist seither nicht wieder aufgetreten. Bei einem damaligen Besuch eines Arztes soll der Blutdruck hoch gewesen sein. Ungefähr am 10. April 1919 bekam der Patient plötzlich starke Kopfschmerzen in der rechten Hälfte des Kopfes. Dagegen verspürte er nichts in der linken Hälfte. Der Schmerz störte die Nachtruhe. Nachdem er während vier Tagen Kopfschmerzen gehabt hatte, merkte Pat. dass es ihm schwer fiel, beim Essen die »Nahrung zu steuern« und ausserdem begann er undeutlich zu sprechen. Nach dem Verlauf einer Woche verschwanden die Kopfschmerzen und sind seither nicht mehr aufgetreten. Auch die Sprache verbesserte sich allmählich. Am <sup>20</sup>/<sub>6</sub> begann Pat. während einer Fahrradpartie plötzlich doppelt zu sehen, so dass er nicht radeln konnte, wenn er nicht das eine Auge schloss. Stat.: Das rechte Auge kann nicht über die Mittellinie abduziert werden. Die Zunge deviiert nach rechts und der weiche Gaumen ist leicht nach links hinübergezogen. Hinsichtlich des Nervensystems amsonsten keine Abweichungen vom normalen. Blutdruck 170 mm Hg. Blut und Cerebrospinalflüssigkeit geben negative Wassermannreaktion. Medik. Behandlung: seit der Aufnahme täglich 5 gr. Jodkalium. Pat. wurde am <sup>29</sup>/<sub>6</sub> lumbalpunktiert. Die Reaktion von Nonne war negativ. In der C.F. 6—7 Zellen per cmm. Pat. hatte vor der Lumbalpunktion an einem Tage Liquor Arsenit. Kalie. erhalten. Die Arsenmenge im Blute betrug 0.0005 mg und in der C.F. 0.0005 mg per ccm.

Die Diagnose ist in diesem Fall nicht vollkommen klar. Indessen deutet die vor zwei Jahren in der Kinnlade aufgetretene Paresis, die später auftretenden, rasch und heftig einsetzenden Kopfschmerzen, welche auch von vorübergehender Natur waren und weiters die plötzlich einsetzende Abduzensparese, vereint mit einer allerdings geringen aber doch sicheren Erhöhung der Zellenmenge in der C.F. darauf hin, dass P. an einem luetischen Nervenleiden erkrankt ist. Gegen einen Tumor spricht die Unregelmässigkeit im Verlaufe und weiters das momentane Einsetzen der Krankheit. Ge-

gen eine vasculöse Erschütterung spricht der starke Kopfschmerz und auch in gewissem Grade das unregelmässige Krankheitsbild. Gegen beide Krankheiten spricht schliesslich die Erhöhung der Zellenanzahl in der C.F., wenn eine solche bei Tumor auch vorkommen kann.

*Fall 60.* Journal 1103/1919. John H., Landarbeiter. 44 Jahre alt. Gewicht 84.1 kg. Aufgenommen med. Abteil.  $1/7$  1919. Klin. Diagn.: *Lues cerebrospinalis*.

*Anamnese:* Pat. ist im allgemeinen bis zum Dezember 1918 gesund gewesen, da er in beiden keinen Stecken und Prickeln bekam und das Gefühl hatte als ob ihn diese nicht mehr tragen wollten. Gleichzeitig hat Pat. auch zu »schielen» begonnen. Pat. begann sehr fett zu werden, so dass er während 3—4 Monaten um 10 kg. zunahm. Während der auf den Beginn der Krankheit folgenden Monaten wurden die Beine schwächer und schwächer, sodass der Patient ohne Stock nur mit Schwierigkeit gehen konnte. Allmählich stellte sich auch Schwindel ein, so dass der Pat. umfallen wollte. *Stat.:* Pat. hat eine auffallende Euphorie (die Psyche ist nicht näher analysiert). Augenuntersuchung: Sehschärfe des linken Auges: der Pat. rechnet die Finger auf eine Entfernung von drei Metern. Nystagmus beim Blick nach links vorhanden. Rechtes Auge: Liesst Jäger's Tabelle Nr 1 mit +1 Dioptrie. Pupillarreflexe reagieren träge. Beim Versuche die Zähne zu zeigen, bleibt der linke Mundwinkel möglicherweise etwas zurück. Pat. hört eine Flüsterstimme mit dem rechten Ohr auf eine Entfernung von 3 m und mit dem linken auf eine Entfernung von 20—30 Zentimeter. Die Reaktion von Romberg ist bei geschlossenen Augen positiv. Patellarreflexe des rechten Beines vorhanden, die des linken Beines sind lebhaft. Babinski ist am linken Fuss positiv, am rechten negativ. Der Gang ist breitspurig und wachelnd. Am  $11/8$  ist vermerkt, dass die Fusssohlenreflexe normal sind. Die Wassermannreaktion mit dem Blute war negativ. Pat. wurde am  $4/7$  1919 lumbalpunktiert. Der Druck war 230 mm. Reaktion von Nonne und Wassermann positiv. Die Zellenanzahl in der C.F. war 28 per cmm. Pat. hatte eine halbe Stunde vor der Lumbalpunktion 10 Tropfen Liquor Arsenit. Kalic. erhalten. *Die Arsenmenge in der C.F. betrug 0.0004 mg per 10 ccm.*

*Fall 61.* Journal 1121/1919. Anna L., Frau. 46 Jahre alt. Gewicht 59.5 kg. Aufgenommen med. Abteil.  $7/7$  1919. Klin. Diagn.: *Lues cerebrospinalis*.

*Anamnese:* Patient ist seit 24 Jahren verheiratet, hat ein 7 Jahre altes Kind. Kein Abortus ist vorgekommen. Seit der Niederkunft ist der Pat. von unregelmässigen Blutungen des Unterleibes belästigt worden. Wurde im November 1918 wegen einer »Geschwulst im Unterleibe» operiert. Seither müde, aber keine auffälligeren Krankheitssymptome. Vierzehn Tage vor der Aufnahme merkte der Pat. während einer Nacht plötzlich surrende und beissende Schmerzen um das rechte Ohr herum. Diese Symptome hielten ein paar Tage an, worauf sie verschwanden. Am Tage nachdem die Beschwerden



um das Ohr herum begannen, verspürte Pat. ein Ziehen im rechten Augendeckel, welcher später im Verlaufe des Tages zufiel. Gleichzeitig damit begann Pat. doppelt zu sehen. Seither hat sie den rechten Augendeckel nicht öffnen können. Im Übrigen hatte Pat. keine Beschwerden. *Stat.*: Pat. hat eine deutliche Oculomotoriuslähmung des rechten Auges, eine leichte Paresis des unteren Facialiszweiges auf der rechten Seite und die Uvula scheint nach rechts zu deviiieren. Im Übrigen ist hinsichtlich des Nervensystems nichts zu bemerken. Wassermannreaktion des Blutes negativ. Wurde am  $18/8$  entlassen. Wiederaufgenommen am  $26/8$  1919. (Journal 1303/19). Wurde unter der gleichen Diagnose gepflegt. Gewicht 61.9 kg. *Stat.*: Pat. klagt, wenn sie auf ist, über Schwindel und eine gewisse Unsicherheit im Gange. *Objektiv* keine Abweichung vom normalen. *Medik.* Behandlung: während der Zeit vom  $9/7$ — $17/9$  täglich 3—5 gr Jodkalium sowie während der Zeit vom  $11/7$ — $14/8$  4 gr Ung. Hydrargyr. pro die, im ganzen 30 Schmierungen. Neosalvarsaninjektionen 0.45 gr am  $26/8$ , 0.60 gr am  $2/9$ ,  $9/9$  und  $16/9$ . Pat. wurde am  $8/8$  lumbalpunktiert. Druck 195 mm. Reaktionen von Nonne und Wassermann positiv. In der C.F. 32 Zellen per cmm. Pat. hatte an einem Tage Liquor Arsenit. Kalic. erhalten. *Die Arsenmenge im Blute betrug 0.0006 mg und die in der C.F. 0.0007 mg per 10 ccm.* Betreffs Arsen im Blute nach den Neosalvarsaninjektionen siehe Tab. 10 S. 126.

*Fall 62.* Journal 1057/1919. Edvin E., Giesser. 28 Jahre alt. Gewicht 54.5—61.5 kg. Aufgenommen med. Abteil.  $19/6$  1919. Klin. Diagn.: *Lues cerebrospinalis.*

*Anamnese:* Pat. wurde im April 1918 mit Syphilis und Gonorrhoe infiziert. Wurde für diese beiden Krankheiten während der folgenden Zeit im Krankenhaus gepflegt. (Mai und Juni). Zu Beginn des Monates September 1918 erkrankte der Patient an heftigen Kopfschmerzen und Erbrechen, welche letzteres unmittelbar nach den Mahlzeiten auftraten. Die Kopfschmerzen waren sehr stark und im allgemeinen während der Nächte am stärksten. Nach ungefähr 14 Tagen, während welcher Zeit der Pat. mit »Pulver« behandelt wurde verschwanden die Kopfschmerzen nahezu vollständig. Nach einer Woche wiederholten sich indessen die gleichen Symptome. Während der Monate November 1918 bis Jänner 1919 wurde der Patient im Krankenhaus neudings antiluetisch behandelt. Zu Beginn des Krankenhausaufenthaltes konnte er nur schwierig gehen. Konnte Mitte Jänner zu arbeiten beginnen. Seit Mitte März 1919 haben sich indessen die Kopfschmerzen und Erbrechungen wieder mit wechselnder Intensität eingestellt und sind seither nicht verschwunden. Während der letzten Zeit hatte Pat. auch Sausen in den Ohren und ging schwierig. *Stat.*: Das Allgemeinbefinden ist etwas beinflusst. Bei einem Versuche um zu bestimmen, ob der Pat. den Geruchssinn behalten hat, zeigt es sich, dass dieser nur Ammoniak feststellen kann, aber dies nur als eine stechende Empfindung. Die linke Seite des weichen Gaumens bewegt sich schlechter als die



rechte. Auf dem rechten Ohr hört der Pat. eine gewöhnliche Sprechstimme in einer Entfernung von einem Meter, auf dem linken Ohre bis zu  $1\frac{1}{2}$  Meter. Kann die verschiedenen Geschmacksqualitäten nicht unterscheiden. Motilität: Ziemlich gleichartige Paresis in den verschiedenen Gelenken der beiden unteren Extremitäten. Die Dorsalbeuger des rechten Fusses besitzen jedoch die normale Muskelkraft. Babinski ist an beiden Füßen positiv. Pat. kann ohne Stütze nicht gehen. Zeigt beim Fingernasenspitzenversuch und beim Kniefersenversuch starke ataktische Phänomene. Eine Ausspülung der Ohren mit 11 gradigen Wasser ruft keinen Nystagmus hervor. (Andere Untersuchungen konnten nicht ausgeführt werden). Augenuntersuchung am  $25/6$ . Pat. zählt mit dem rechten Auge Finger in einer Entfernung von einem Meter. Liest Jäger's Tabelle Nr. 1. Die rechte Pupille ist bleich und atrophisch. Die linke ist verschwommen und prominent. Diagnose: Atrophia n. opt. dxt. Neuroretinit. sin. Im Übrigen keine Abweichungen des Nervensystems vom normalen. Temperatur afebril mit einigen Unregelmässigkeiten. Medik. Behandlung: Pat. erhielt Jodkalium während der Zeit vom  $19/6$ — $25/6$  6 gr pro die, vom  $26/6$ — $27/6$  7 gr pro die, am  $28/6$  8 gr sowie vom  $29/6$ — $28/8$  3 gr pro die. Weiters erhielt er 4—6 gr Ung. Hydrargyr. 30 mal während der Zeit vom  $20/6$ — $23/7$ . Am  $28/8$  wurde mit diesem Medikament ausgesetzt, da sich im Kot Blutkoagel zeigten. An den nächstfolgenden Tagen erhielt Pat. Bismut. sowie Tia opii. Neosalvarsaninjektionen wurde ausgeführt: 0.15 gr am  $25/7$ , 0.30 gr am  $1/8$ , 0.45 gr am  $8/8$ , 0.60 gr am  $15/8$ ,  $22/8$  und  $8/9$ . Bei den Lumbalpunktionen die am  $20/6$  und  $3/7$  ausgeführt wurden, erhielt der Pat. je an einem Tage Liqour Arsenit. Kalic. Bei der Lumbalpunktion am  $28/6$  wurde unmittelbar vorher kein Arsen verabreicht, während vor der L.P. am  $9/9$ . Neosalvarsan injiziert worden war. Die Resultate der Lumbalpunktionen am  $20/6$ ,  $28/6$ ,  $3/7$  und  $9/9$  waren folgende: Druck 230, 330, 220 und 290 mm. Die Reaktion von Nonne war bei allen vier Punktionen positiv. Die Wassermannreaktion wurde nur bei der ersten L.P. untersucht ist damals positiv gewesen. Die Zellenanzahl betrug bei den verschiedenen Gelegenheiten 560, 1227, 750 und 42 per cmm. Die Arsenmenge in der C.F. erreichte 0.0006, 0.0000, 0.0006 und 0.0010 mg pr ccm. Über Arsen im Blute nach Neosalvarsan siehe Tab. 11. S. 127.

Fall 63. Journal 1088/1919. David F., Hufschmied, 20 Jahre alt. Gewicht 55 kg. Aufgenommen med. Abteil.  $26/6$  1919. Klinische Diagnose: *Lues cerebrospinalis*.

Anamnese: Pat. ist bis vor 7—8 Monaten gesund gewesen, da er Kopfschmerzen und Erbrechen bekam, welch zuletzt letzteres später von den Mahlzeiten unabhängig auftrat. Pat. ist seit der Erkrankung zu Bette gelegen und hat ohne Hilfe nicht gehen können. Weiss nicht dass er venerisch infiziert gewesen ist. Status: Die Psyche stark abgestumpft. Die Sensibilität der Zehen herabgesetzt. Knie-, fersen- und Fingernasenspitzenversuch werden gut ausgeführt. Adiadokokinesis scheint vorhanden zu sein. Die Reaktion vom ROMBERG ist

positiv. Pat. kann ohne Stütze nicht stehen. Bei der Ausspülung des linken Ohres mit 18 gradigem Wasser wird weder Nystagmus noch Fehlzeigen erhalten. Bei der Ausspülung des rechten Ohres werden diese erhalten. Die Patellarreflexe sind gesteigert. Augenuntersuchung. Die Sehschärfe ist auf beiden Augen  $\frac{5}{6}$ . Beide Pupillen sind verschwommen und hyperämisch. Hinsichtlich des Nervensystems amsonsten keine Abweichungen. Die Temperatur war, mit Ausnahme von einzelnen Steigerungen, während des hiesigen Aufenthaltes im allgemeinen afebril. (Bei einzelnen Gelegenheiten betrug die Temperatur 39.6 Grad C.). Die Wassermannreaktion des Blutes war positiv. Medik. Behandlung: erhielt Jodkalium; während der Zeit vom  $\frac{26}{6}$ — $\frac{7}{7}$  täglich 3—4 gr und während der Zeit vom  $\frac{23}{7}$ — $\frac{6}{9}$  täglich 3 gr. Weiters erhielt er vom  $\frac{12}{7}$ — $\frac{6}{9}$  täglich 2—5 gr Aspirin, sowie während der Zeit vom  $\frac{27}{6}$ — $\frac{7}{7}$  6 gr Ung. Hydrargyr. pro die; im ganzen 10 Schmierungen, und vom  $\frac{23}{7}$ — $\frac{29}{8}$  4 gr pro die, im ganzen 30 Schmierungen. Neosalvarsan: 0.15 gr am  $\frac{25}{7}$ , 0.30 gr am  $\frac{1}{8}$ , 0.45 gr am  $\frac{8}{8}$ , 0.60 gr am  $\frac{15}{8}$ ,  $\frac{22}{8}$ ,  $\frac{29}{8}$  und  $\frac{5}{9}$ . Bei den am  $\frac{27}{6}$  und  $\frac{5}{7}$  ausgeführten L.P. hatte Pat. jedesmal an einem Tage Liquor Arsenit. Kale. erhalten. Bei der L.P. am  $\frac{23}{7}$  hatte Pat. kein Arsen erhalten. Bei den verschiedenen Punktionen war der Druck 270, 240 und 210 mm. Die Reaktion von Nonne und Wassermann war bei allen Gelegenheiten positiv. Die Zellenanzahl war 175, 375 und 100 per cem. Die Arsenmenge im Blute betrug 0.0003 und 0.0005 mg und in der C.F. 0.0003, 0.0006 sowie 0.0000 mg per 10 ccm. Ausserdem wurde Pat. am  $\frac{18}{8}$  nach Neosalvarsaninjektionen lumbalpunktiert. Druck 170 mm. Reaktion von Nonne und Wassermann positiv. Zellenanzahl 28 per cem. Die Arsenmenge in der C.F. betrug 0.0003 mg per 10 ccm und im Blute am  $\frac{19}{8}$  0.0037 mg per 10 ccm. Über Arsen im Blute nach Neosalvarsan siehe Tabelle 12, S. 127.

Fall 64. Journal 1185/1919. Hjalmar H., Musiker, 20 Jahre alt. Gewicht 65.5 kg. Aufgenommen med. Abteil.  $\frac{23}{7}$  1919. Klinische Diagnose: Meningitis (Luetica?).

Anamnese: Pat. ist bis zum Oktober frisch gewesen, da er »spanische Krankheit« bekam. Lag drei Wochen zu Bette. Gleich nachdem diese Krankheit begonnen hatte, bekam der Pat. im rückwärtigen Teile der Oberschenkel Schmerzen, welche sich dann in die Unterschenkel ausbreiteten. Diese Schmerzen haben den Pat. seither nie mehr verlassen, obgleich deren Intensität gewechselt hat. Während des letzten Monates vor der Aufnahme haben sie bedeutend zugenommen. — Status: Lasègue ist am rechten Bein bei 45 Grad positiv. Druckempfindlichkeit über dem M. Gluteus medius und über dem Verlaufe des N. Ischiadicus vorhanden. Hinsichtlich des Nervensystems amsonsten nichts zu bemerken. Während des Krankenhausaufenthaltes wurde eine gewöhnliche Ischiasbehandlung eingeleitet. Die Schmerzen hielten jedoch hartnäckig an. Später, nachdem der Pat. lumbalpunktiert worden war, wurde eine antiluetische Behandlung eingeleitet, nach welcher der Pat. vollkommen symptomfrei war. Die

Wassermannreaktion mit dem Blute war negativ. Medik. Behandlung: während der Zeit vom  $^{15}/_9$ — $^{13}/_{11}$  erhielt Pat. täglich 2—3 gr Jodkalium, sowie während der Zeit vom  $^{15}/_9$ — $^{19}/_{10}$  5 gr Ung. Hydrargyr. pro die, im ganzen 30 Schmierungen und weiters vom  $^9/_8$ — $^{13}/_{11}$  3 gr Aspirin per Tag. Neosalvarsan: 0.30 gr am  $^7/_{10}$ , 0.45 gr am  $^{14}/_{10}$ , 0.60 gr am  $^{21}/_{10}$ ,  $^{28}/_{10}$  und  $^4/_{11}$  1919. Pat. wurde am  $^9/_9$  lumbalpunktiert. Druck 190 mm. Reaktion von Nonne war positiv, die von Wassermann negativ. Die Zellenanzahl betrug 7 per ccm. Pat. hatte während 7 Tagen Liquor Arsenit. Kalic. erhalten. Die Arsenmenge im Blute betrug 0.0027 mg und die in der C.F. 0.0017 mg per 10 ccm. Über Arsen im Blute nach Neosalvarsan siehe Tabelle 13, S. 128.

Das Einsetzen der Krankheit im Zusammenhange mit der Influenza macht, dass man sich die Frage stellt, ob nicht auch die Symptome im Zusammenhange mit dieser stehen können und dass diese die Reizung der Meningen, worüber die Cerebrospinalflüssigkeitsbefunde Zegnis ablegen, hervorgerufen hat. A priori dürfte man einen solchen Schlusssatz kaum abweisen können. Gleichwohl deutet der augenfällige Effekt der antiluetischen Behandlung darauf hin, dass das Leiden wahrscheinlich luetischer Natur gewesen ist, obgleich sichere Beweise dafür, dass es sich in diesem Falle um eine solche Erkrankung handelt, nicht vorliegen.

In der folgenden Tabelle werden alle Fälle, welche Liquor Arsenit. Kalic. erhalten haben und deren Cerebrospinalflüssigkeit nach der L.P. auf das Vorkommen von Arsen untersucht worden ist, angeführt.

Tab. 21. Zusammenstellung der Fälle mit Liq. ars. kalic. und mit Untersuchung der C.F. auf Arsen. Arsen in mg per 10 ccm.

Fall	Diagnose	Lumbalpunktion			Anzahl Tage Arsenzufuhr	Arsenmenge im Blut per 10 ccm.	Arsenmenge in der C.F. per 10 ccm.
		Anzahl Zellen p. cmm.	Reaktion von Nonne	Reaktion von Wassermann			
10	Neurasten. . . . .	1—2	neg.	neg.	120	4	0.0000
11	„ . . . . .	1—2	neg.	neg.	150	3	0.0001
12	„ . . . . .	0	pos.	neg.	80	3	0.0012 0.0000
13	Neuros. magna . .	0	neg.	neg.	150	2	0.0017—0.0001
14	Neuros. traumat. .	1—2	neg.	—	110	3	0.0001
15	Hysteria . . . . .	1	neg.	neg.	150	7	0.0015 0.0000
16	Psychosis . . . . .	0	neg.	neg.	120	2	0.0001
17	„ . . . . .	<1	neg.	—	140	3	0.0012 0.0000
18	Ischias . . . . .	1—2	neg.	neg.	120	4	0.0000

Fall	Diagnose	Lumbalpunktion				Anzahl Tage Arsen- zufuhr	Arsen- menge im Blut per 10 ccm.	Arsen- menge in der C.F. per 10 ccm.
		Anzahl Zellen p. cmm.	Reaktion von		Druck mm			
			Nonne	Wasser- mann				
19	Ischias . . . . .	1—2	neg.	neg.	110	7		0.0000
20	Ischias bilater.(Lues cerebrosp.?) . . .	24	pos.	neg.	120	10	0.0024	0.0016
21	Ischias bilateral. .	5—6	neg.	neg.	250	10	0.0013	0.0007
22	Epilepsia . . . . .	0	neg.	neg.	110	3		0.0000
23	„ . . . . .	1	neg.	neg.	115	10		0.0000
24	„ . . . . .	4	neg.	neg.	170	4	0.0012	0.0004
25	Syringomyelia . . .	1—2	neg.	neg.	110	4		0.0000
26	Sclerosis dissemin. + Infantil hemi- pleg. . . . .	24	neg.	neg.	270	3	0.0012	0.0008
27	Sclerosis dissemin. .	2—3	pos.?	neg.	110	3	0.0017	0.0000
28	„ „ . . .	1	neg.	neg.	205	7	0.0015	0.0000
29	„ „ . . .	0	neg.	neg.	120	5	0.0035	0.0000
30	„ „ . . .	0	neg.	neg.	170	2	0.0023	0.0000
31	„ „ . . .	< 2	neg.	neg.	130	2		0.0000
32	„ „ . . .	2	neg.	neg.	130	4	0.0023	0.0000
33	„ „ . . .	1	neg.		100	3		0.0000
34	Hemicrania . . . .	1	neg.	neg.	130	5		0.0000
35	Atrophia muscular. progress . . . . .	2	neg.	neg.	130	7		0.0000
36	Hereditär. spastische Spinalparalyse . .	0	neg.	neg.	140	2		0.0000
37	Tic convulsive . .	1—2	neg.	neg.	140	8	0.0027	0.0000
38	Neuralg. n. occipit.	1—2	neg.	neg.	110	4		0.0000
39	Neurit. . . . .	1	pos.?	—	250	2		0.0000
40	Amyotroph. Lateral- scleros. . . . .	1	pos.	neg.	250	10	0.0018	0.0000
41	Spondylit. + Pares. extrem. inf. . . .	1	neg.	neg.	120	1	0.0002	0.0000
42	Atroph. Muscul. ex- trem. sup. dxt. .	< 1	neg.	neg.	90	2	0.0016	0.0000
43	Malum Cox senil + Spondylarthrit. def. . . . .	0	neg.	—	70	3		0.0000
44	Cephalea. Tumor ce- rebri? . . . . .	2	neg.	neg.	150	2		0.0000
45	Tumor cerebri . . .	4	neg.	neg.	155	4		0.0000

Fall	Diagnose	Lumbalpunktion			Druck mm	Anzahl Tage Arsen- zufuhr	Arsen- menge im Blut per 10 ccm.	Arsen- menge in der C.F. per 10 ccm.
		Anzahl Zellen p. cmm.	Reaktion von					
			Nonne	Wasser- mann				
46	Pares. extr. sup. p. embol. cerebr. . .	1	neg.	neg.	170	2	0.0012	0.0000
47	Syndroma Menieri (Neuritis acustica)	1	pos.	neg.	140	3	0.0022	0.0000
48	Meningit. seros. . .	2—3	neg.	neg.	190	5	0.0020	0.0018
49	„ „ . .	3	neg.	neg.	200	3		0.0000
50	„ „ . .	1	neg.	—	260	3		0.0009
51	„ „ + Epi- lepsia . . . . .	1—2	neg.	neg.	230	1		0.0004
52	Poliomyel. acuta . .	16	pos.		145	3		0.0013
		8	pos.		145	0		0.0000
		1—2	pos.		125	3		0.0010
53	„ „ . .	8	pos.	neg.	200	3	0.0014	0.0012
54	„ „ . . „ er- höht	pos.	pos.	neg.	230	3		0.0018
		0	pos.	neg.	220	2		0.0008
		2—3	pos.?	—	200	8		0.0008
		80	pos.	neg.	250	2		0.0007
55	„ „ . .	80	pos.	neg.	250	2		0.0007
56	Meningit. tubercul. .	415	pos.	neg.	250	2		0.0012
57	Meningit. tubercul. .	?	pos.	neg.	190	1		0.0008
		310	pos.		190			0.0006
		380	pos.		590			0.0003
		142	pos.	—	> 500	1 (10 Tropf. 3 mal)		0.0004
59	Meningit. (Luetic?) .	6—7	neg.	neg.	130	1	0.0005	0.0005
60	Lues cerebrospinal .	28	pos.	pos.	230	10 Tropf. $\frac{1}{3}$ Stun- de vor L.P.		0.0004
61	„ „ .	32	pos.	pos.	195	1	0.0006	0.0007
62	„ „ .	560	pos.	pos.	230	1		0.0006
		1227	pos.	—	330	0		
		750	pos.	—	220	1		0.0006
63	„ „ .	175	pos.	pos.	270			0.0003
		375	pos.	pos.	240		0.0003	0.0006
		100	pos.	pos.	210		0.0005	0.0000
64	„ „ ? .	7	pos.	neg.	190	7	0.0027	0.0017



Wie aus den Krankenjournalen und der tabellarischen Übersicht hervorgeht, hat bei diesen Untersuchungen bei gewissen Gelegenheiten Arsen in der C.F. nachgewiesen werden können, nachdem dieses dem Organismus per os in Form von Liquor Arsenit. Kalic. zugeführt worden ist. Um in der C.F. nachgewiesen werden zu können, muss das Arsen nach der Einnahme zuerst die Blutbahn passieren, um von dortaus seinen Weg in die C.F. zu finden. Es muss mit anderen Worten die Gewebe durchdringen, welche von STERN und GAUTIER mit dem gemeinsamen Namen »Barrière hématoencéphalique« bezeichnet wurde.

Aus den Untersuchungen scheint sich zu ergeben, dass das Arsen nur unter gewissen Bedingungen in die C.F. übertritt. Bei anderen Gelegenheiten, wenn diese Bedingungen fehlten, konnte dasselbe nach der Einnahme per os als Liquor Arsenit. Kalic. nicht festgestellt werden.

Bevor die Frage behandelt werden soll, wann die Bedingungen für den Übergang des Arsens in die C.F. vorhanden sind, dürfte es jedoch zweckmässig sein, noch einmal darauf aufmerksam zu machen, dass eine Arsenmenge von 0.0001 mg innerhalb der Fehlergrenze der Methode liegt und daher die Anwesenheit von Arsen in der C.F. nicht bestätigt.

Um mit etwas grösserem Grade von Sicherheit darüber Kenntnis zu erhalten, ob Arsen nach der Einnahme per os in einer grösseren, als der im allgemeinen zur Untersuchung gelangten Menge von 10 ccm nachgewiesen werden kann, wurde die C.F. von 12 Patienten, welche Liquor Arsenit. Kalic. erhalten haben, aber kein Arsen in deren C.F. nachgewiesen war, gesammelt (Fälle 11—16, 21, 27, 29, 34, 37 und 45). Die C.F. wurde in zwei verschiedenen Gefässen aus Jenaglas während ungefähr 5 Monaten nachdem die erste C.F. erhalten wurde, verwahrt. Der eine Teil betrug 110 ccm und enthielt 0.0001 mg Arsen und der andere Teil, 70 ccm Flüssigkeit betragend, enthielt 0.0002 mg. Der erste dieser Werte liegt innerhalb der Fehlergrenze, während dies mit dem zweiten nicht der Fall ist. In Übereinstimmung mit diesem sollte Arsen also in einem grösseren Quantum C.F. in solcher Menge vorkommen, dass man es dort nachweisen könne, während man in der kleineren Menge, die man von jedem einzelnen Falle zur Untersuchung erhält, die Anwesenheit des Stoffes nicht konstatieren kann. Es ist möglich, dass es sich so verhält. Hierzu muss

jedoch bemerkt werden, dass während der Manipulationen bei der Überführung der C.F. von einem Gefäss in das andere, sich trotz aller Vorsichtigkeit doch Möglichkeiten haben finden können, dass arsenhaltige Verunreinigungen mitfolgten. Sollte dies indessen nicht der Fall sein, und das nachgewiesene Arsen wirklich von der C.F. herkommen, so sollte die Barriere, die das Hindernis für den Übergang des Arsens in die C.F. bildet, nicht vollständig, sondern nur relativ sein. Diese Betrachtungsweise ist schon früher von WECHSELMANN erwähnt worden, der vermutete, dass die Salvarsanpräparate auch bei intakten Meningen in die C.F. übergehen, wenn dies auch in so unbedeutender Menge der Fall ist, dass man das Vorkommen von Arsen nur bei der Untersuchung einer grösseren Menge C.F. nachweisen kann. Das gleiche Verhältnis sollte man vielleicht auch nach der Zufuhr von Liquor Arsenit. Kalic. konstatieren können. Weiters könnte ja auch die Möglichkeit vorliegen, dass die Krankheiten, an denen diese Patienten litten, von solcher Art gewesen sind, dass das Arsen bei einzelnen der selben den Weg in die C.F. hat finden können. Die übrigen Untersuchungen sprechen indessen nicht für eine solche Annahme.

Da es sich gezeigt hat, dass das Auftreten von Arsen in der C.F. in einer gewissen Relation zur Beschaffenheit der C.F. gestanden ist, indem das Arsen in den Fällen, welche eine veränderte C.F. zeigten, hat nachgewiesen werden können, so soll die Frage mit einigen Worten berührt werden, wann man aus den Funden in der C.F. darauf schliessen kann, dass diese normal oder pathologisch gewesen ist. Es ist sicherlich schwierig, in Bezug auf die Funde in der C.F. eine bestimmte Grenze zu ziehen, so dass man in einem gewissen Falle mit Sicherheit sagen könnte, dass die C.F. verändert ist und dass sie also einen Indikator für einen entzündlichen Zustand in den das Gehirn und Rückenmark umgebenden Häuten bildet. Man ist der Ansicht, dass im allgemeinen das empfindlichste Zeichen für einen Reizungszustand der Meningen eine erhöhte Zellenanzahl in der C.F. ist, infolgedessen beispielsweise einem negativen Befund der Reaktionen von Wassermann und Nonne und Abweichungen in den Druckverhältnissen nicht die gleiche Bedeutung zukommt. Andere Reaktionen sind hier nicht ausgeführt worden, weshalb solche nicht erwähnt werden. Betreffend des höchsten Wertes der Zellenanzahl, die man noch

als physiologisch vorkommend betrachten kann, sind die verschiedenen Autoren verschiedener Ansicht. So geben beispielsweise VERNET und BLOCK an, dass schon eine Zellenanzahl von 2—3 sicher einen pathologischen Zustand kennzeichnet, während andererseits NOXNE der Ansicht ist, dass man nicht einmal bei einer Zellenanzahl von 5 per ccm berechtigt ist, dies als einen Beweis für einen Reizungszustand anzusehen. PETRÉN (3) meint, dass 2—3 Zellen einen oberen Grenzwert für die unter normalen Verhältnissen vorkommende Zellenanzahl ausmacht und dass diese Zahl schon an der Grenze für pathologische Verhältnisse steht. Im folgenden werden alle Werte, welche 2—3 Zellen per ccm übersteigen als pathologisch angeführt.

Betrachten wir da die verschiedenen Fälle, so finden wir, dass in jenen Fällen, in denen mit den zur Verwendung gelangten Untersuchungsmethoden keine sicheren pathologischen Veränderungen der Beschaffenheit der C.F. festgestellt werden konnten, auch nicht mit Sicherheit Arsen in der C.F. nachgewiesen werden konnte. Dies ist gleichwohl nicht durchgehend der Fall. So findet man, dass in den Fällen 48 und 49 (Meningitis seros.) in der C.F. Arsen in nachweisbarer Menge gefunden wurde; weiters im Falle 57 (Meningitis seros. + Epilepsia). Hinsichtlich dieser ist gleichwohl zu bemerken, dass der Fall 48 bei einer 5 Tage früher ausgeführten L.P. eine Zellenanzahl von 22 per ccm aufwies und dass die beiden anderen Fälle einen erhöhten Druck, nämlich resp. 260 und 230 mm zeigten, was für physiologische Verhältnisse wohl hoch erscheint.

In den Fällen 52 und 54 (Poliomyelitis acuta) findet man allerdings, trotzdem dass die Zellenanzahl nicht erhöht gewesen ist, bei ein paar L.P. Arsen in der C.F.; im ersten Falle war jedoch die Reaktion von Nonne positiv und im zweiten fraglich und weiters sind bei früheren L. P. Anzeichen für eine Reizung der Meningen vorgelegen und schliesslich war im letzteren Fall der Druck der C.F. erhöht, was alles dafür spricht, dass fortfahrend ein Reizungszustand der Meningen vorhanden ist. Ein anderer Fall, in dem die Zellenanzahl der C.F. sicherlich pathologisch erhöht ist, ist Fall 24 (Epilepsia) mit 4 Zellen per ccm. Diesen Fall kann man also, was die C.F. betrifft, als an der Grenze zum normalen Zustand stehend betrachten. In der C.F. hat Arsen nachgewiesen werden können und ist diese also auch in diesem Falle nicht in eine

normale C.F. übergegangen. Wenn, wie es scheint, das Verhältnis so ist, dass Arsen nur unter pathologischer Bedingung in die C.F. über geht steht dieser Befund in bester Übereinstimmung mit dem Vermuten PETRÉNS, dass 2—3 Zellen in der C.F. an der Grenze des Normalen liegt. Alle anderen Fälle, in denen man Arsen in der C.F. in nachweisbaren Mengen gefunden hat, haben deutliche Zeichen für eine veränderte C.F., wie erhöhte Zellenanzahl, in der Regel positive Reaktion von Nonne (die Fälle 48, 50 und 51, an Meningitis serosa leidend, ausgenommen), und in einigen Fällen auch positive Wassermannreaktion (Fälle 60—63, an Lues cerebros spinalis leidend) besessen. Der Druck der C.F. ist in diesen Fällen in der Regel erhöht gewesen oder er lag auf alle Fälle beim oberen Grenzwerte für Fälle mit normalen Verhältnissen. Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, gibt es hiervon gleichwohl Ausnahmen.

In drei Fällen: Fall 12 (Neurasthenia) 40 und 41 (resp. Amytrophische Lateralsclerose und Spondylit + Paresis extrem. inf.) war die Reaktion von Nonne positiv, ohne dass man deshalb in der C.F. mit der Methode bestimmbare Arsenmenge hat nachweisen können. Weiters wird für den Fall 37 (Sclerosis disseminata) und 39 (Neuritis) ein unsicherer Nonne verzeichnet. In diesen Fällen herrschen mit Bezug auf das Arsen die gleichen Verhältnisse. Nur in einem dieser Fälle (37 Sclerosis disseminata) erreichte die Zellenanzahl einen Wert von 2—3 per ccm, während sie in allen anderen Fällen niedriger gewesen ist.

In 2 Fällen, mit pos. Nonnes Reaktion und ohne Arsenbefund in der C.F. nämlich die Fälle 39 (Neurit.) und 40 (Amytrophische Lateralsclerose) war der Druck erhöht; er betrug in beiden Fällen 250 mm.

Man muss diesen als abnorm hoch betrachten und ist ein solcher mit normalen Verhältnissen nicht vereinbar. In einem der beiden Fälle (39 und 40) mit diesem Druck findet man die Reaktion von Nonne pos.? und im anderen pos. Der hohe Druck und die positive Reaktion von Nonne weisen darauf hin, dass sich pathologische Veränderungen irgendwelcher Art vorgefunden haben, dass sie aber nicht von einer solchen Beschaffenheit gewesen sind, dass das Arsen Gelegenheit erhalten hatte in die C.F. überzutreten.

Jene Fälle, in denen man einen Übertritt des Arsens in die C.F. nach der Zufuhr derselben als anorganische Verbindung



per os hat bestimmen können, haben, wie oben erwähnt wurde, im grossen ganzen *deutliche Symptome für eine mehr oder weniger starke Reizung der Meningen aufgewiesen*. Mit Hinblick auf die Krankheiten, bei welchen man einen solchen Übergang des Arsens hat konstatieren können, sei erwähnt, dass dies in zwei Fällen, die Ischiassymptome (beide von bilateralem Typ, 20 und 21) zeigten, vorgekommen ist; die Ischiassymptome dürften in diesen Fällen gleichwohl von sekundärer Art gewesen sein und die meningeale Reizung ist in beiden Fällen eine wahrscheinliche; weiters in einem Falle von Sclerosis disseminata mit infantiler Hemiplegie (26), in 3 Fällen von Meningitis seros. (48, 50 und 51), in 4 Fällen von Poliomyelitis epid. acut. (52—55), in 3 Fällen von Meningitis tuberculosa (56—58) und weiters in 6 Fällen von Meningitis syphilitischer Natur (59—64).

Bei funktionellen Nervenkrankheiten hat dagegen ein Übergang sicher bestimmbarer Arsenmengen in die C.F. nicht festgestellt werden können (Fall 10—17) bei Ischias (Fall 18 und 19, in zwei Fälle von Ischias mit Veränderungen in der C.F., konnte dagegen, wie oben erwähnt wurde, Arsen nachgewiesen werden), bei Epilepsie (Fall 22—24), Syringomyelie (Fall 25), Sclerosis disseminata (Fall 27—33), Hemicrania (Fall 34), Atrophia musculor. progress. (Fall 35), Hereditär spastische Spinalparalyse (Fall 36), Tic convulsiv (Fall 37), Neuralgie (Fall 38), Neuritis (Fall 39), Amyotrophische Lateralsclerose (Fall 40), Spondylit mit Paresis extrem. inf. (Fall 41), Arthrit. urica + Atrophia musculor. extrem. sup. dxt. (Fall 42), Malum cox senil. + Spondylarthrit deform. (Fall 43), Cephalaea (Tumor cerebri?) (Fall 44), Tumor cerebri (Fall 45), Embolia cerebri (Fall 46), Syndroma Menieri, Neuritis acustica (Fall 47). Bei diesen genannten Krankheiten hat Arsen in der C.F. in zwei Fällen mit Ischiassymptomen (20 und 21) und in einem Falle von Epilepsie (Fall 24) nachgewiesen werden können. Wie schon erwähnt wurde, haben sich indessen bei diesen Fällen Veränderungen in der C.F. vorgefunden, wenn diese auch im Falle von Epilepsie an der Grenze des normalen gestanden sind. In keinem dieser 34 Fälle mit unveränderter C.F., welche ganz verschiedene Krankheiten representieren, konnte also Arsen in solcher Menge nachgewiesen werden, dass man der Ansicht sein könnte, einen Übergang von Arsen in die C.F. konstatiert zu haben.



In den Fällen, da eine Bestimmung der Arsenmenge im Blute und in der C.F. gleichzeitig ausgeführt wurde, hat das Verhältnis dieser beiden Arsenmengen, prozentuell gesehen, bedeutend geschwankt. So finden wir, dass die in der C.F. auftretende Arsenmenge in den Fällen 20 und 21 resp. 66.6 % und 53.8 % jener betragen haben, die zur gleichen Zeit im Blute gefunden wurden. Im Falle 48 war sie 90 %, im Falle 53 85.7 % und in den Fällen 59, 61, 63 (wurde zweimal untersucht) und 64 betrug sie resp. 110 %, 116.7 %, 100 %, 120 % und 62.9 %.

Wie sich aus obenstehendem ergibt, *hat Arsen nach der Zufuhr von Liquor Arsenit. Kalic. per os in einer ungefähr 7.5 mg arsenige Säure entsprechenden Dosis per Tag, nur in jenen Fällen in der C.F. nachgewiesen werden können, welche Symptome für eine mehr oder weniger starke Reizung der Meningen aufgewiesen haben. Inwiefern die Arsenmengen in der C.F. in jenen Fällen, in denen diese starke Veränderungen aufgewiesen hat, grösser gewesen sind als in solchen mit nicht so deutlichen Veränderungen, ist aus diesen Untersuchungen, wie erwähnt, nicht ersichtlich.*

Im Falle 54 (Poliomyelitis acuta) findet man gleichwohl eine Andeutung dafür, dass der mehr oder weniger ausgesprochene Reizungszustand der Meningen, — nach der Beschaffenheit der C.F. beurteilt —, auf den Übergang des Arsens vom Blute in die C.F. einen gewissen Einfluss hat haben können. Bei der ersten ausgeführten L.P. findet man nämlich die Zellenanzahl »mässig erhöht«, die Reaktion von Nonne positiv und den Druck zu 230 mm Hg. Bei der dritten vorgenommenen L.P. sind die entsprechenden Daten 2—3. pos.? und 200 mm. Bei der ersten Gelegenheit ist Arsen an 3 Tagen und bei der letzteren an 8 Tagen vor der Lumbalpunktion eingenommen worden. Die Arsenmenge betrug bei den resp. L.P. 0.0018 und 0.0008 mg per 10 ccm, also eine Verminderung bei der Gelegenheit, da die C.F. weniger ausgesprochene Veränderungen aufwies. Dies ist umso mehr auffallend, da das Arsen bei der letzten Gelegenheit an 8 Tagen zugeführt worden ist, während dies bei der ersten L.P. nur an drei Tagen der Fall gewesen ist. Nach diesem hat man aus den vorübergehenden Untersuchungen über die Arsenmenge im Blute nach der Zufuhr von Liquor Arsenit. Kalic. per os zu erwarten, dass sie Arsenkonzentration im Blute bei der letzten L.P. grösser gewesen

sein sollte als bei der ersten. Trotzdem findet man aber bei der letzten L.P. eine geringere Arsenmenge in der C.F., was man wahrscheinlich so zu erklären hat, dass die Meningen bei dieser letzten Gelegenheit eine kräftigere Barriere gegen den Übertritt des Arsens vom Blute in die C.F. gebildet haben.

Die prozentuell grössten Arsenmengen in der C.F. im Verhältnissen der Arsenmenge im Blute, findet man in den Fällen, die an Lues cerebrospinalis litten (die Fälle 59, 61 und 63); aber andererseits findet sich ein Fall (64), bei dem die Krankheit von gleicher Art gewesen ist, die Arsenmenge jedoch im Verhältnis zu der im Blute befindlichen prozentuell nicht grösser war, als beispielsweise im Falle 53, der an Poliomyelitis acuta und im Falle 48, der an Meningitis serosa litt. Man kann also aus diesen Untersuchungen nur den Schlusssatz ziehen, *das Arsen, welches dem Organismus in Form von Liquor Arsenit. Kalic. zugeführt wurde, unter gewissen Bedingungen, nämlich wenn die C.F. Zeichen für eine Reizung der Meningen aufweist, in die C.F. übergeht.* Man sollte also mit Bezug auf diesen Stoff unter physiologischen Verhältnissen mit einer »Barrière hématoencéphalique« zu rechnen haben. Inwiefern diese vollständig ist, dürfte auf Grund dieser Untersuchungen nicht mit Bestimmtheit entschieden werden können. Bei der Untersuchung von 75 ccm C.F., welche von Personen, die keine veränderte C.F. zeigten, gesammelt wurde, und wo bei der Untersuchung jeder einzelnen Probe C.F. für sich, kein Arsen nachgewiesen werden konnte, wurden, wie schon erwähnt, 0.0002 mg Arsen gefunden. Sollte diese Arsenmenge von den entnommenen Cerebrospinalflüssigkeiten herkommen, so sollte die »Barrière hématoencéphalique« nicht vollkommen sein, sondern wir hätten hinsichtlich des Arsens das gleiche Verhältnis zu konstatieren, wie es z. B. von OSBORNE für Jodkalium nachgewiesen worden ist, nämlich, dass der Stoff schon unter normalen Verhältnissen oder vielleicht besser bei unveränderter C.F. in diese übergeht. Dieser Übergang wird jedoch durch einen Reizungszustand der Meningen oder richtiger gesagt, wenn Zeichen für eine Reizung der Meningen in der C.F. nachgewiesen werden können, bedeutend erhöht. Dass ein entzündlicher Zustand der Meningen die Durchdringlichkeit derselben für Stoffe, die im Blute zirkulieren, erhöht, ist, wie sich aus dem geschichtlichen Teil ergibt, mehrmals gezeigt worden. So für Jod von SICARD und MONOD,

BRISAUD und BRÉCY, OSBORNE u. a., für Nitrate von MESTREZAT und GAUJOUX, für Salvarsanpräparate von TINEL und LEROID, viele andere in gleicher Richtung ausgeführte Untersuchungen, die im geschichtlichen Teil erwähnt sind, zu verschweigen.

Im Falle 60 (*Lues cerebrospinalis*) wurde die Lumbalpunktion <sup>1</sup>/<sub>2</sub> Stunde nachdem der Patient 10 Tropfen Liquor Arsenit. Kalic. erhalten hatte, vorgenommen. Schon zu diesem Zeitpunkt konnte Arsen in der C.F. nachgewiesen werden, weshalb es den Anschein hat, dass der Übergang des Stoffes in die C.F. auch nach Einnahme desselben per os rasch vor sich geht. Wie rasch das Arsen aus der C.F. verschwindet, nachdem es einmal in dieselbe gelangt ist, lässt sich auf Grund dieser Untersuchungen nicht beurteilen. Im Falle 52 (*Polio-myelitis acuta*) wurde eine Lumbalpunktion etwas mehr als 5 Wochen nach einer anderen, bei welcher Arsen in der C.F. nachgewiesen werden konnte, vorgenommen. Bei dieser konnte kein Arsen in der C.F. festgestellt werden. Im Fall 63 (*Lues cerebrospinalis*) zeigte der Patient bei einer L.P. Arsen in der C.F., während dies bei einer nach 18 Tagen ausgeführten nicht der Fall gewesen ist. In keinem dieser Fälle ist dem Organismus während der Zwischenzeit Arsen. zugeführt worden. Im Fall 57 (*Meningit. tubercul.*) findet man allerdings drei Tage nach dem Aufhören der Arsenzufuhr dieses in der C.F. Die Verabreichung vor Arsen hat nur einen Tag gedauert. Es ergibt sich indessen aus dem pathologisch-anatomischen Befund, dass sich in den weichen Häuten ein erhebliches Exsudat vorfand, weshalb es denkbar ist, dass die Entfernung des in der C.F. befindlichen Arsens erschwert wurde. Man kann daher aus diesem Vorkommen hinsichtlich der Dauer der Anwesenheit des Arsens in der C.F., wenn dieses einmal dahin gelangt ist, keine generellen Schlussätze ziehen.

## KAP. XI.

### Über das Vorkommen von Arsen in der Cerebrospinalflüssigkeit nach der Zufuhr von Neosalvarsan.

In Gemässheit mit der Anwendung der Salvarsanpräparate haben die Verhältnisse des Arsens in der C.F. nach der Injektion von Neosalvarsan hauptsächlich an einer Anzahl von

Syphilis leidenden Patienten studiert werden können. Diese Krankheit hat in mehreren Fällen, über welche unten berichtet werden soll, Symptome des Nervensystems aufgewiesen. Eine Untersuchung der C.F. hinsichtlich eines eventuellen Vorkommens von Arsen in derselben, ist auch in Fällen 77 und 78. wo ein luetisches Leiden nicht sicher vorhanden war und in einem Falle von Sclerosis disseminata + Infantile Hemiplegie ausgeführt worden. Einige der Fälle, welche hier besprochen werden, sind schon im Zusammenhang mit dem Vorkommen von Arsen nach der Zufuhr von Liquor Arsenit. Kalic. abgehandelt worden, weshalb auch deren Krankengeschichte früher bei der Darstellung der Verhältnisse über Arsen in der C.F. nach genannter medik. Behandlung angeführt wurde. Diese Patienten haben Liquor Arsenit. Kalic. erhalten und nachdem Arsen nach einem solchen Arsenzufuhr, wie früher gezeigt worden ist, unter gewissen Bedingungen in die C.F. übergeht, so stellt man sich die Frage, ob ein eventuelles Vorkommen von Arsen in der C.F. nach Neosalvarsaninjektionen sich nicht möglicherweise von der anorganischen Arsenzufuhr und also nicht vom Neosalvarsan herleiten könnte. Indessen ist von der letzten verabreichten Arsendosis per os bis zur L.P., die nach Neosalvarsaninjektion ausgeführt wurde, stets lange Zeit — mindestens 18 Tage — verflossen, weshalb man keinen angemessenen Grund zu der Annahme hat, dass ein eventuelles Vorkommen von Arsen nach Neosalvarsaninjektion von dem anorganischen Arsen herkommen sollte. In einem Falle (63) ist auch gezeigt worden, dass das Arsen, welches sich in der C.F. vorgefunden hatte, nach 18 Tagen aus derselben verschwunden war.

Im folgenden werden die Journale jener Patienten angeführt, welche Neosalvarsan intravenös erhalten haben und an denen Lumbalpunktionen im Zusammenhange mit diesen Injektionen ausgeführt worden sind. Fall 74 ist doch nicht Lumbalpunktiert worden.

*Fall 65.* Journal 613/1919. Abdon P. Bürogehilfe. 19 Jahre alt. Gewicht 56 kg. Aufgenommen med. Abteil am <sup>25</sup>/<sub>3</sub> 1919. Klinische Diagnose: *Lues cerebrospinalis*.

*Anamnese:* Pat. ist bis vor drei Wochen gesund gewesen, da zwischen den Schulterblättern Schmerzen auftraten, die sich dann zum Rückkreuz hinunter fortpflanzten. Nach ein paar Tagen trat eine gewisse Schlaffheit der Beine auf und Pat. konnte nur schwierig Harn lassen. An den folgenden Tagen nahmen diese Symptome ab.



Während einer Eisenbahnfahrt, welche Pat. ungefähr eine Woche nach Beginn der Krankheit unternommen hatte, wurde er plötzlich schlechter, so dass er grosse Schwierigkeiten hatte über einige Stufen hinaufzugehen, weil ihn die Beine nicht tragen wollten. Seither hat die Lähmung der Beine zugenommen, so dass er sie schliesslich nicht mehr bewegen konnte. Nach ein paar weiteren Tagen fiel es dem Pat. abermals schwer, Harn zu lassen und schon seit Beginn der Krankheit hat er eine Tendenz zu Incontinentia alvi gehabt. Pat. hat in den Füßen Parästhasien gehabt, aber im übrigen zeigten sich mit Ausnahme der oben besprochenen keine Symptome. *Status:* Mit der Ausnahme, dass Pat. die grosse rechte Zehe etwas bewegen kann, hat er eine vollständige Paralyse des rechten Beines. Die Muskelkraft ist bei Versuchen, die verschiedenen Gelenke des linken Beines zu bewegen, bedeutend herabgesetzt. Babinski ist an beiden Füßen positiv. Patellarreflexe am rechten Bein geschwächt, am linken normal. Lasègue bei 60 Grade positiv. Der Muskelsinn ist in beiden Füßen herabgesetzt. Auch findet sich in der Auffassung von Berührung und Schmerz an den Lateralseiten beider Füße eine Abschwächung. Wassermannreaktion des Blutes negativ. Pat. wurde antiluetisch behandelt. Während dieser Behandlung verbesserte sich die Krankheit rasch, so dass er schon nach ungefähr drei Wochen in den Plantarflektoren des linken Fusses die normale Muskelkraft und im Dorsalbeuger des gleichen Fusses fast die gleiche Kraft wieder erhalten hatte. Auch die Plantarflexion im rechten Fusse ging ungefähr mit normaler Kraft vor sich, während die Dorsalflexion schlechter war. Die gleiche ausgesprochene Verbesserung der Muskelkraft konnte in den übrigen Muskeln des Beines konstatiert werden. Bei der Entlassung konnte der Patient unter Zuhilfenahme zweier Stöcke ziemlich gut gehen. Die Temperatur war während der ersten Tage nach der Aufnahme etwas unregelmässig subfebril, später afebril. Medik. Behandlung: während der Zeit vom  $^{26}_{/3}$ — $^{3}_{/6}$  täglich 6—8 gr Jodkalium, sowie während der Zeit vom  $^{26}_{/3}$ — $^{28}_{/4}$  6 gr Ung. Hydrargyr. pro die, im ganzen 30 Schmierungen. Neosalvarsan: 0.30 gr am  $^{1}_{/5}$ , 0.45 gr am  $^{8}_{/5}$ , 0.60 gr am  $^{15}_{/5}$ ,  $^{22}_{/5}$  und  $^{29}_{/5}$ . Pat. wurde am  $^{26}_{/3}$ ,  $^{4}_{/5}$  und  $^{30}_{/5}$  lumbalpunktiert. Der Druck war 150, 130 und 150 mm. Die Reaktion von Nonne war pos., neg. und neg. Wassermann neg. Die Zellenanzahl 30, 15 und 4 per cmm. Pat. hatte am  $^{2}_{/5}$  0.30 gr Neosalvarsan und am  $^{28}_{/5}$  0.60 gr erhalten. *Die Arsenmenge im Blute und in der C.F. betrug bei der ersten Gelegenheit nach der Injektion resp. 0.0020 und 0.0007 mg, das zweitemal war die Arsenmenge in der C.F. 0.0006, während das Blut am folgenden Tage 0.0018 mg per 10 cem enthielt.* Über Arsen im Blute nach Neosalvarsan siehe Tab. 13 S. 128.

Wenn auch die Reaktion von Wassermann in diesem Falle negativ gewesen ist, kann man die Diagnose syphilitische Meningitis doch als sicher ansehen, da teils die Erkrankung für diese Krankheit typisch gewesen ist und teils weil die Funde in der Cerebrospinalflüssigkeit für eine Meningitis sprechen. Auch stimmen die objektiven Befunde



gut mit Lues cerebrospinalis überein und weiters hat die antiluetische Behandlung eine vollständig spezifische Wirkung gehabt.

Fall 66. Journal 422/1920. David F. Arbeiter. 21 Jahre alt.

Gewicht 56 kg. Aufgenommen med. Abteil. am <sup>23</sup>/<sub>2</sub> 1920. Klinische Diagnose: *Lues cerebrospinalis* + *Tuberculos. pulmon.* Der gleiche Pat. wie Fall 63 (siehe Seite 000).

Anamnese: Nach der Entlassung aus dem Krankenhause am <sup>7</sup>/<sub>9</sub> 1919 hatte Pat. an den ersten 14 Tagen wiederholt Erbrechen, was indessen seither nicht wieder vorgekommen ist. Während des ganzen Herbstes 1919 hat der Pat. allein weder stehen noch gehen können. Am <sup>11</sup>/<sub>12</sub> erkrankte Pat. an einer vom Arzte konstatierten Pneumonie, von der er nach einer Zeit von ungefähr einem Monat genass. Er konnte nunmehr sogar im Zimmer gehen. Pat. hat seit seiner Entlassung aus dem Kraukenhause immer Beschwerden beim Harnlassen gehabt, indem er mehrere Minuten warten musste, bis er den Harn zum Ausfliessen gebracht hatte.

Status: Die Psyche abgestumpft. In der rechten Lunge finden sich Pulmones. tuberculöse Veränderungen.

Die Augenuntersuchung ergab für das rechte Auge eine Sehschärfe von <sup>5</sup>/<sub>6</sub> und für das linke <sup>5</sup>/<sub>18</sub>. Die linke Pupille ist hyperämisch aber nicht verschwommen (Neuritis incipiens?). Die Reaktion von Romberg ist positiv. Der Gang ist etwas unsicher, nicht breitspurig. Hinsichtlich des Nervensystems im Übrigen nichts zu bemerken. Die Temperatur war während des Krankenhausaufenthaltes unregelmässig, so dass sie sich an den Morgen im allgemeinen um 37° hielt, an den Abenden dagegen und zwar ganz besonders während des letzteren Teiles des Krankenhausaufenthaltes (wurde am <sup>19</sup>/<sub>5</sub> entlassen) betrug sie ungefähr 38 Grade und darüber. — Seit dem <sup>9</sup>/<sub>3</sub> wurde Pat. von einer hartnäckigen Diarrhoe belästigt, welche ihn vor der Entlassung nicht verliess. In der Abführung fand sich Schleim. Die Wassermannreaktion im Serum war bei der Aufnahme am <sup>11</sup>/<sub>5</sub> positiv. Medik. Behandlung: erhielt während des ganzen Krankenhausaufenthaltes täglich 3—4 gr Jodkalium, weiters während der Zeit vom <sup>23</sup>/<sub>2</sub>—<sup>10</sup>/<sub>3</sub> 5 gr Ung. Hydrargyr. pro die, im ganzen 15 Schmierungen. Ausserdem erhielt er während der Zeit vom <sup>11</sup>/<sub>3</sub>—<sup>19</sup>/<sub>5</sub> Antidiarrhoica in Form von Subsalisyl. Bismut. und Chlorat. Calc., sowie Decoct. Columb. Neosalvarsan: 0.30 gr am <sup>1</sup>/<sub>4</sub>, 0.45 gr am <sup>8</sup>/<sub>4</sub>, 0.60 gr am <sup>16</sup>/<sub>4</sub>, <sup>24</sup>/<sub>4</sub> und <sup>2</sup>/<sub>5</sub> 1920. Pat. wurde teils am <sup>24</sup>/<sub>2</sub> und teils am <sup>14</sup>/<sub>4</sub> lumbalpunktiert. Bei der ersten L.P. war der Druck 160 mm. Die Flüssigkeit war stark sanguinolent. Bei der letzten L.P. betrug der Druck 175 mm. Die Reaktion von Nonne war positiv. Die Reaktion von Wassermann bei beiden Gelegenheiten negativ. Die Zellenanzahl betrug 2 per cmm. 6 Tage früher hatte Pat. 0.45 gr Neosalvarsan erhalten. In der C.F. konnte kein Arsen nachgewiesen werden. Über Arsen im Blute nach Neosalvarsan siehe Tab. 15 S. 128.

Fall 67. Journal 1266/1919. Asta M. Fräulein. 29 Jahre alt. Gewicht 68.8 kg. Aufgenommen med. Abteil. <sup>15</sup>/<sub>8</sub> 1919. Klinische Diagnose: *Lues cerebrospinalis*.

*Anamnese:* Pat. hatte im April 1919 »spanische Krankheit«. Lag drei Wochen im Bette. Gleich nach dieser Krankheit hatte der Pat. während eines Monats Schmerzen über dem Verbreitungsgebiet des N. supraorbitalis dxt. Der Schmerz war teilweise anhaltend und drückend, anderemale wieder steigerte sich der Schmerz anfallsweise und sehr stark. Nach dieser Zeit fühlte sich der Patient nie richtig frisch, sondern hatte stets Müdigkeitsgefühle. Während der letzten Zeit hat Pat. keinen Kopfschmerz gehabt. 14 Tage vor der Aufnahme bekam der Pat. während einer Reise plötzlich Kopfschmerzen, welche teils über die Nasenwurzel und teils auf den Nacken lokalisiert waren. Die Schmerzen, die sich seit dieser Zeit ständig gesteigert haben, sind von drückenden Charakter gewesen. Seit dem Beginn derselben hatte der Pat. unabhängig von den Mahlzeiten erbrochen. 3 Tage nachdem die Kopfschmerzen begannen, trat Ptosis am rechten Auge auf und gleichzeitig begann sie doppelt zu sehen.

*Status:* Mit Ausnahme dessen, dass Pat. eine linksseitige Trochlearis- und Oculomotoriuslähmung zeigt und die linke Pupille eine vollständige Lichtstarrheit aufweist, ist hinsichtlich des Nervensystems im Übrigen nichts zu bemerken. Die Wassermannreaktion des Blutes war negativ. Pat. wurde am  $18/8$  lumbalpunktiert. Der Druck war 210 mm. Die Reaktion von Nonne war positiv, die von Wassermann negativ. Die Anzahl Zellen per ccm betrug 450. Medik. Behandlung: seit dem Tage nach der Aufnahme täglich 3—5 gr Jodkalium. Während der Zeit vom  $21/10$ — $30/10$  kein Jodkalium. Weiters Ung. Hydrargyr. 4—5 gr pro die im ganzen 45 Schmierungen während der Zeit vom  $19/8$ — $20/10$ . Neosalvarsaninjektionen: 0.30 gr am  $16/9$ , 0.45 gr am  $23/9$ , 0.60 gr am  $30/9$ ,  $7/10$ ,  $15/11$ ,  $22/11$  und  $29/11$ . Im Zusammenhange mit den Neosalvarsaninjektionen wurde Pat. am  $3/11$  also 27 Tage nach der vorhergehenden Injektion lumbialpunktiert. Der Druck der C.F. war 230 mm, die Reaktion von Nonne war pos., die von Wassermann neg. Die Zellenzahl betrug 9 per cmm. In der Lumbalflüssigkeit konnte kein Arsen nachgewiesen werden. Bei erneuerter Punktion am  $1/12$ , zwei Tage nach der nächst vorhergegangenen Neosalvarsaninjektion war der Druck 165 mm, Nonnes Reaktion pos., die von Wassermann neg. und die Zellenzahl war 2—3 per cmm. In der C.F. wurden 0.0012 mg Arsen per 10 ccm festgestellt.

Obgleich man in diesem Falle weder mit dem Blute noch mit der C.F. eine positive Wassermannreaktion erhält, so dürfte die Diagnose Lues cerebrospinalis doch ganz klar sein.

*Fall 68.* Journal 334/1920. Axel K. Tischler. 25 Jahre alt. Gewicht 57.5 kg. Aufgenommen med. Abteil.  $10/2$  1920. Klinische Diagnose: Lues cerebrospinalis.

*Anamnese:* Pat. wurde im Herbst 1918 luetisch infiziert. Seit dieser Zeit ist er während 5 verschiedenen Perioden mit Quecksilber- und Salvarsaninjektionen behandelt worden. Seit Mai 1919 symptomfrei. Damals begann er starken Kopfschmerz zu erhalten, welcher an den ersten Tagen am heftigsten gewesen ist, und der

Pat. bis zum Herbst 1919 belästigte. Nach dem Besuche eines Arztes, wobei ihm Pulver verschrieben wurden, bekam er die Schmerzen los. Einige Zeit vor Weihnachten bekam er plötzlich eines Tages während der Arbeit ohne irgendwelche Vorzeichen einen Ohnmachtsanfall, welcher ein paar Minuten dauerte. Von den Anwesenden wurde Pat. mitgeteilt, dass er während des Anfalles einen Krampf gehabt hat. Seit diesem stellten sich die Kopfschmerzen wieder ein und haben diese nunmehr den Schlaf gestört. Pat. hat nicht erbrochen. *Status* bei der Aufnahme: Pat. klagt über Kopfschmerzen. Hat an beiden Augen Staspapille (3 D.). Hinsichtlich des *Nervensystems* ist im Übrigen nichts zu bemerken. Die Wassermannreaktion mit dem Blute war negativ. Im Harn fanden sich Spuren von Albumin, welche nach Verlauf von einer Woche verschwanden. Pat. wurde bei der Aufnahme *lumbalpunktiert* und betrug der Druck damals 400 mm. Die Reaktionen von Nonne und Wassermann waren negativ. Die Zellenanzahl betrug 200 per cmm (meistens Leukozyten). Medik. Behandlung: Erhielt am  $^{20}_{/2}$  Liquor Arsenit. Kalic. Die *Arsenmenge im Blute betrug am gleichen Tage 0.0000 mg.* Wurde antiluetisch behandelt, erhielt bis zum  $^{7}_{/3}$  3 gr Jodkalium per Tag und weiters Ung. Hydrargyr 5 gr pro die. Erhielt während der Zeit vom  $^{13}_{/2}$  —  $^{6}_{/3}$  20 Schmierungen. Bekam hierauf am  $^{8}_{/3}$  0.30 gr Neosalvarsan und wurde 24 Stunden nach dieser Injektion *lumbalpunktiert*. Der Druck bei der L.P. war 390 mm. Nonne pos.? In der C.F. fanden sich 15 Zellen per cmm. Die *Arsenmenge in der C.F. betrug 0.0000 mg per 10 ccm.*

*Fall 69.* Journal 401, 1920. Harald E. Barbierer. 27 Jahre alt. Gewicht 69.4 kg. Aufgenommen med. Abteil.  $^{20}_{/2}$  1920. Klinische Diagnose: *Lues cerebrospinalis.*

*Anamnese:* Pat. wurde im Juni 1919 luetisch infiziert. Zu Beginn des Monats Juli 1919 begann Pat. sich müde und nervös zu fühlen. Auch schlief er schlecht und hatte gelinde Kopfschmerzen. Begann sich Mitte Juli einer antiluetischen Behandlung zu unterziehen. Die Wassermannreaktion im Serum war damals positiv. Während der folgenden Monate nahmen die Nervosität, die Schlaflosigkeit und die Kopfschmerzen zu. Wurde in der Abteilung für Geschlechtskrankheiten in Lund am  $^{15}_{/1}$  1920 aufgenommen, wo er während seines Verbleibens 24 Schmierungen mit je 5 gr Ung. Hydrargyr. und im ganzen 1.80 gr Neosalvarsan erhielt. Die letzte Injektion wurde am  $^{18}_{/2}$  mit 0.45 gr ausgeführt. Bei der am  $^{16}_{/1}$  vorgenommenen L.P. betrug der Druck 160 mm. Die Reaktion von Nonne war positiv, die von Wassermann negativ. Die Zellenanzahl betrug 20 per cmm.

*Status* bei der Aufnahme in die med. Abteil.: Pat. zeigt sowohl beim Blick nach rechts als auch nach links Nystagmus. Romberg's Reaktion ist positiv (keine Gangstörung bei geschlossenen Augen). Lasègue bei 70 Graden positiv. Ansonsten nichts zu bemerken. Vor der erwähnten L.P. erhielt Pat. 6 gr Ung. Hydrargyr. bis zum  $^{12}_{/3}$  per Schmierung, im ganzen 15 Schmierungen. Ausserdem erhielt

er seit dem  $27\frac{1}{2}$  täglich 3 gr Bromkalium. Am  $25\frac{1}{2}$  wurde 0.60 gr Neosalvarsan injiziert und diese Dosis am  $3\frac{1}{3}$  und  $10\frac{1}{3}$  wiederholt. 2 Tage nach dieser letzten Injektion wurde eine L.P. ausgeführt. Der Druck in der C.F. war 200 mm. Die Reaktion von Nonne war negativ. 4 Zellen per cmm. Die Arsenmenge in der C.F. betrug 0.0006 mg per 10 ccm.

Fall 70. Journal 1484/1920. David L. Volontär. 19 Jahre alt. Gewicht 55.8 kg. Aufgenommen med. Abteil.  $7\frac{1}{10}$  1920. Klinische Diagnose: *Lues cerebrospinalis*.

Anamnese: Pat. wurde im Sommer 1919luetisch infiziert. Seit-her ist er bis zum  $22\frac{1}{3}$  1920 fortwährend unter intermittierender antiluetischer Behandlung gestanden. Am  $8\frac{1}{11}$  1919 erhielt er plötzlich heftige Zuckungen im Unterkiefer, nach einigen Augenblicken verlor er das Bewusstsein und erwachte erst wieder nach ungefähr 20 Minuten. In der Zeit vom  $8\frac{1}{11}$ — $25\frac{1}{11}$  hatte der Pat. neuerdings vier ähnliche Anfälle, beim letzten derselben war Pat. gleichwohl nicht bewusstlos. Nach den Anfällen hat sich Pat. unwohlgefühlt und erbrochen. Die Anfälle haben regelmässig 20—30 Minuten gedauert und nach einem Anfall zumindestens fiel der Pate unmittelbar in Schlaf. Seit Beginn des Monates November 1919 ist er weiters von Kopfschmerzen befallen worden, welche am Nachmittage am heftigsten gewesen sind. Ausserdem ist er sehr müde gewesen und konnte seine Arbeit nicht verrichten. Seit Monat Mai ist er im allgemeinen zu Bette gelegen, weil er, wenn er auf war, Schwindel und Zuckungen in den Augenlidern und Lippen bekam. Ungefähr am 25. Mai stellte sich im Zusammenhang mit den Kopfschmerzen Erbrechen ein. Dieses fand im allgemeinen ca.  $1\frac{1}{2}$  Stunde nach den Mahlzeiten statt. Dieses Erbrechen hielt bis zu Beginn des Monates Juli an. Seit dieser Zeit bis zur Aufnahme haben die Kopfschmerzen ziemlich stark an Intensität gewechselt. Er konnte während mehreren aufeinander folgenden Tagen abwesend sein.

Status: Mit Ausnahme der Funde in der C.F. lassen sich keine objektiv nachweisbaren Abweichungen vom Normalzustand feststellen. Die L.P. zeigte am  $27\frac{1}{10}$  einen Druck von 165 mm. Die Reaktionen von Nonne und Wassermann waren positiv. Die Zellenanzahl betrug 160 per ccm. Die Wassermannreaktion des Blutes war positiv. Medik. Behandlung: Per Tag 6 gr Ung. Hydrargyr. Erhielt bis zum  $11\frac{1}{11}$  30 Schmierungen. Ausserdem erhielt er Jodkalium in einer zwischen 3 und 6 gr per Tag schwankenden Dosis. Während der Zeit vom  $10\frac{1}{10}$ — $15\frac{1}{10}$  ist mit diesem Mittel ausgesetzt worden. Am  $15\frac{1}{11}$  bekam er Neosalvarsan in einer Dosis von 0.30 gr. Wurde unmittelbar im Zusammenhang mit dieser Injektion lumbalpunktiert (ca. 5 Minuten nach der Injektion). Der Druck bei der L.P. war 150 mm. Die Reaktionen von Nonne und Wassermann waren positiv und die Zellenanzahl betrug 12 per cmm. Die Arsenmenge in der C.F. betrug 0.0003 mg per 10 ccm.



Fall 71. Journal 1516/1920. Birger R. Journalist. 31 Jahre alt. Gewicht 55 kg. Aufgenommen med. Abteil. <sup>14</sup>/<sub>10</sub> 1920. Klinische Diagnose: *Lues cerebrospinalis*.

*Anamnese:* Pat. ist mehrmals venerisch infiziert worden. Hat jedoch keine Kenntnis von der luetischen Infektion. Hat sich immer frisch und stark gefühlt. Am <sup>9</sup>/<sub>10</sub> 1920 merkte Pat. plötzlich, dass die rechte Hand den Dienst zu machen verweigerte, indem er eine Tasse und unmittelbar darauf ein Zündholz, welches er in der Hand hielt, fallen liess. Als er sich erhob merkte er ungefähr gleichzeitig, dass das linke Bein schwächer als gewöhnlich war und dass der Speichel aus dem linken Mundwinkel herausrann. Pat. konnte unmittelbar nachdem sich diese Symptome eingestellt haben über Stiegen herabgehen und ist der Ansicht, dass die Lähmung seither nicht zugenommen hat.

*Status:* Pat. zeigt auf der linken Seite untere Facialisparesis. Obere Facialis nicht vollkommen frei. Die Zunge deviiert nach links. Totale Paralyse des linken Armes vorhanden und weiters eine ziemlich ausgesprochene Paresis im Verkürzer des linken Beines, während die Verlänger keine sichere Paresis aufweisen. Babinski ist am linken Fuss positiv. Die tiefe Sensibilität herabgesetzt. Im Übrigen ist hinsichtlich des Nervensystems nicht zu bemerken. Die Wassermannreaktion des Serums war positiv. Pat. erhielt seit der Aufnahme täglich Jodkalium in zwischen 3—9 gr schwankenden Dosen. Weiters 6 gr Ung. Hydrargyr. per Schmierung. Bis zur Ausführung der L.P. am <sup>20</sup>/<sub>11</sub> hat Pat. 30 solche Schmierungen erhalten. Neosalvarsan am <sup>19</sup>/<sub>11</sub> 0.25 gr. Der Druck war bei der L.P. 210 mm. Die Reaktionen von Nonne und Wassermann waren positiv und die Zellenanzahl betrug 83 per ccm. Die Arsenmenge in der C.F. betrug 0.0000 mg.

Fall 72. Journal 43/1920. Klara H. Frau. 37 Jahre alt. Gewicht 39.5 kg. Aufgenommen med. Abteil. <sup>1</sup>/<sub>12</sub> 1919. Klinische Diagnose: *Tabes dorsalis*.

*Anamnese:* Pat. ist seit 16 Jahren verheiratet. Hat vier Kinder bekommen, von denen jedoch nur das erste lebt. Die drei anderen sind in einem Alter von 6 Monaten, 2 Jahre und 14 Tagen gestorben. Pat. hat seit 20 Jahren an dyspeptischen Symptomen gelitten, ist aber sonst im allgemeinen frisch gewesen. Bekam im Oktober 1918 »spanische Krankheit«, während welcher Krankheit der Pat. Schmerzen bekam, die sich von der Mitte bis in die Beine und sogar bis in die Zehen hinab erstreckten. Diese Schmerzen haben den Pat. seither nicht mehr verlassen. Sie änderten jedoch allmählich ihren Charakter, indem sie seit Juni 1919 an beiden Beinen beissend entlangliefen. Die Beine haben ausserdem schlafen und sie nicht tragen wollen. Während der letzten Zeit hatte der Pat. beim Harnlassen Beschwerden. Während der letzten Zeit vor der Aufnahme hat Pat. ausserdem auch ausgesprochene Magenbeschwerden mit Schmerzen nach den Mahlzeiten gehabt. Hat oft, ganz besonders nach den Mahlzeiten, erbrochen.



*Status:* Die Pupillarreflexe sind vollständig lichtstarr. Die Patellarreflexe werden an beiden Beinen vermisst. Die Sensibilität (auch die tiefe) ist an beiden Unterbeinen herabgesetzt. Der Temperatur- und Berührungssinn sind in einem Gebiete oberhalb und unterhalb der Nabelebene herabgesetzt. Die Reaktion von Romberg ist stark positiv. Pat. fällt. Der Gang ist ataktisch und stampfend. Die Schritte sind beim Gehen sehr unregelmässig, die Beine werden unbeherrscht nach vorne und nach den Seiten geworfen. Die Temperatur ist mit Ausnahme der ersten Tage an denen sie subfebril war, afebril gewesen. Die Wassermannreaktion des Blutes ist positiv. Medik. Behandlung: Erhielt während der Zeit vom  $5/12$ — $7/12$  und vom  $19/12$ — $20/12$  täglich 3 gr Jodkalium und weiters während der Zeit vom  $5/12$  1919— $22/1$  1920 3—5 gr Ung. Hydrargyr. pro die, im Ganzen 40 Schmierungen. Neosalvarsan 0.30 gr am  $13/1$ , 0.45 gr am  $20/1$ , 0.60 gr am  $27/1$ ,  $3/2$ ,  $10/2$  und  $17/2$ . Pat. wurde am  $9/2$  und  $18/2$  lumbalpunktiert. Am Tage vor dieser letzten L.P. hatte Pat. 0.60 gr Neosalvarsan erhalten. Der Druck bei den resp. Punktionen war 100 und 160 mm. Bei beiden Gelegenheiten war die Reaktion von Nonne positiv und die von Wassermann negativ. Die Zellenanzahl war 72 und 9 resp. per emm. Am  $19/2$  betrug die Arsenmenge im Blute 0.0550 mg und in der C.F. 0.0055 mg per 10 ccm. Über Arsen im Blute siehe Tabelle 16 Seite 129.

*Fall 73.* Journal 521 1919. Sven J. Kaufmann. 36 Jahre alt. Gewicht 62 kg. Aufgenommen med. Abteil.  $11/3$ . Klinische Diagnose: *Paralyse generale*.

*Anamnese?* *Status:* Die Pupillen sind fast vollkommen lichtstarr. Die linke Pupille besitzt unregelmässige Gestalt. Leichte psychische Symptome für Paralyse generale vorhanden. Pat. wurde am  $14/3$  und  $25/4$  lumbalpunktiert. Bei der ersten Punktion hatte Pat. kein Arsenpräparat erhalten, während er von der letzteren 5 Neosalvarsaninjektionen von je 0.60 gr und zwar am  $15/3$ ,  $26/3$ ,  $2/4$ ,  $9/4$  und  $23/4$  bekommen hatte. Der Druck bei den L.P. war 350 und 320 mm. Die Reaktionen von Nonne und Wassermann waren beidemal positiv. Die Zellenanzahl betrug 145 und 7 per emm resp. Die Arsenmenge im Blute betrug 0.0011 und in der C.F. 0.0009 mg per 10 ccm. Über Arsen im Blute siehe Tabelle 17 S. 129.

*Fall 74.* Journal 4 1919. Yngve E. Arbeiter. 33 Jahre alt. Gewicht 60—65.6 kg. Aufgenommen med. Abteil.  $14/10$  1919. Klinische Diagnose: *Influenza pandemic. c. Bronchopneumon. + Lues acquisit.*

*Anamnese:* Pat. ist in die med. Abteil. mit einem für Influenza pandemic. Krankheitsbild aufgenommen worden. Pat. wurde ungefähr Mitte November das erstemal afebril. Hatte bis am  $6/11$  Albumin im Harn. Darauf verschwand dieses. Die Diagnose Syphilis wurde vor der Aufnahme gestellt. Die Reaktion von Wassermann im Blute war am  $3/12$  1919 negativ. Medik. Behandlung: Pat. erhielt seit dem  $14/10$  während des ganzen Krankenhausaufenthaltes täglich 3 gr Jodkalium. Ausserdem wurde Pat. auf Grund seiner

Bronchpneumonie mit verschiedenen Herztonica und Expectorantia behandelt. Neosalvarsan: 0.60 gr am  $\frac{6}{12}$ ,  $\frac{14}{12}$ ,  $\frac{21}{12}$ ,  $\frac{28}{12}$  1919 und am  $\frac{4}{1}$  1920. Über Arsen im Blute siehe Tabelle 18 Seite 129.

Fall 75. Journal 104 1919. Axel G. Geschäftsmann. 39 Jahre alt. Gewicht 76.4 kg. Aufgenommen med. Abteil.  $\frac{2}{1}$  1919. Klinische Diagnose: *Syphilis aquisit.* + *Diabetes mellit.* + *Tumor retroperitoneal?*

Anamnese: Pat. wurde im Jahre 1911 luetisch infiziert. Hat während der Jahre 1911—1917 intermittierend antiluetische Behandlung erhalten. Seit 1911 symptomfrei. Seit November 1918 unbestimmte Schmerzen im linken oberen Teile des Bauches, welche gegen den Rücken strahlen. Ausserdem begann der Pat. durstig zu werden; er musste oft Harn lassen und magerte ab.

Status: Pat. hat über beiden Lungenbasen lose Rasseln, zeigt jedoch keine Dämpfung der Lungen. Die Leber kann bei tiefer Inspiration palpiert werden. Im linken Teile des Epigastriums wird eine Resistenz palpiert, welche sich 3 Querfinger breit unter dem Brustkorbrande erstreckt und bis zur Parasternallinie reicht. Der untere Pol ist abgerundet. Perkutorisch kann er bis zur mittleren Axillarlinie reichend nachgewiesen werden. Er liegt in der Tiefe und kann von unterhier nicht erfasst werden. Röntgenologisch zeigt sich, dass dieser keinen Zusammenhang mit den Nieren hat. Bei der Aufnahme 0.20 % Blutzucker. Seit dem  $\frac{5}{1}$  normal, bei einer relativ geringen Diätereinschränkung. Die Wassermannreaktion des Blutes war positiv. Medik. Behandlung: Ung. Hydrargyr. 6 gr pro die. Erhielt bis zum  $\frac{10}{2}$  30 solche Schmierungen. Ausserdem erhielt er täglich 3 gr Bromkalium und weiters Tinct. opii. 8 Tropfen dreimal täglich. Am  $\frac{13}{2}$  wurden 0.30 gr Neosalvarsan injiziert und am  $\frac{24}{2}$  0.45 gr.  $\frac{8}{1}$  2 Stunden nach dieser Injektion wurde eine L.P. ausgeführt. Der Druck in der C.F. war 110 mm. Die Reaktionen von Nonne und Wassermann waren negativ. Es fanden sich keine Zellen in der C.F. Die Arsenmenge im Blute betrug bei dieser Gelegenheit 0.0065 mg und die in der C.F. 0.0000 mg per 10 ccm.

Fall 76. Journal 764 1919. Anna P. Frau. 61 Jahre alt. Gewicht 43.6 kg. Aufgenommen med. Abteil.  $\frac{24}{4}$  1919. Klinische Diagnose: *Lues tert.*

Anamnese? Status: An den Extremitäten ist ein Ausschlag von tertiärluetischem Typus vorhanden. Dies auch im Gesichte und Capilitium. Begann vor 4 Jahren. Vom Nervensystem weder objektive noch subjektive Symptome. Die Wassermannreaktion des Blutes ist positiv. Medik. Behandlung: Ung. Hydrargyr 5 gr pro die. Erhielt während der Zeit vom  $\frac{3}{4}$ — $\frac{21}{6}$  im ganzen 40 solche Schmierungen. Während der Zeit vom  $\frac{29}{4}$ — $\frac{23}{6}$  täglich 3—6 gr Jodkalium, doch wurde vom  $\frac{30}{5}$ — $\frac{5}{6}$  damit ausgesetzt. Neosalvarsaninjektionen: 0.30 gr am  $\frac{28}{5}$ , 0.45 gr am  $\frac{4}{6}$ , 0.60 gr am  $\frac{13}{6}$ ,  $\frac{20}{6}$  und  $\frac{27}{6}$ . Pat. wurde am  $\frac{27}{5}$  lumbalpunktiert. Der Druck war 110 mm. Die Reaktionen von Nonne und Wassermann waren negativ. Es fanden sich keine Zellen in der C.F. Weiters wurde

Pat am  $^{28}_{\cdot 7}$  lumbalpunktiert. Dies war am Tage nach der dritten Injektion von 0.60 gr Neosalvarsan. Bei dieser L.P. war der Druck 135 mm. Die Reaktion von Nonne negativ und in der C.F. eine Zelle per cmm. *Es konnte kein Arsen in der C.F. nachgewiesen werden.*

Fall 77. Journal 1305/1920. August S. Baumeister. 42 Jahre alt. Gewicht 77.6 kg. Aufgenommen med. Abteil.  $^{30}_{\cdot 8}$  1920. Klinische Diagnose: *Sclerosis disseminata? Lues cerebrospinalis?*

Anamnese: Ein Jahr vor der Aufnahme fühlte sich der Pat. während drei Monaten im rechten Beine „schwach“. Dieses wollte ihn nicht tragen. Wurde später wieder gut. Hierauf war der Pat. bis zu Beginn des Jahres 1920 gesund, als in beiden Beinen ähnliche Symptome aufzutreten begannen. Während der letzten drei Monate vor der Aufnahme haben die Symptome derart zugenommen, dass Pat. ohne Stock nicht gehen konnte.

Status: Während des Krankenhausaufenthaltes war Babinski an beiden Beinen positiv (doch wechselnd). Die Patellarreflexe und auch die Achillessehnenreflexe waren gesteigert. Bauchreflexe fehlten bei der Aufnahme. Später konnten solche bei supracostaler Reizung ausgelöst werden. Kein Nystagmus vorhanden. Die Reaktion von Romberg ist positiv. Der Gang ist unelastisch und unter setzt. Bei geschlossenen Augen ist die Bilanz unsicher. Die linke Fussspitze schleift beim Gehen mitunter am Boden. Der Muskelsinn ist an beiden Füßen herabgesetzt. Die Muskelkraft ist im Dorsalflektor des rechten Fusses und einigermaßen in den Beugern und Streckern der Kniegelenke herabgesetzt. Die Wassermannreaktion des Blutes war negativ. Medik. Behandlung: Während der Zeit vom  $^{3}_{\cdot 8}$ — $^{11}_{\cdot 8}$  sowie vom  $^{20}_{\cdot 9}$ — $^{26}_{\cdot 9}$  täglich 3 gr Jodkalium (kein Jod während der Zwischenzeit); weiters bis zum  $^{4}_{\cdot 10}$  täglich 5—6 gr Ung. Hydrargyr. im ganzen 30 Schmierungen. Neosalvarsan 0.30 gr am  $^{6}_{\cdot 10}$ . Bei einer am  $^{31}_{\cdot 8}$  ausgeführten L.P. war der Druck 185 mm. Die Reaktionen von Nonne und Wassermann waren negativ und die Zellenanzahl betrug 12 per cmm. Pat. wurde am  $^{6}_{\cdot 10}$  10 Minuten nach der Neosalvarsaninjektion lumbalpunktiert. Bei dieser L.P. war der Druck 230 mm, die Reaktion von Nonne war negativ und die Zellenanzahl 6 per cmm. *Die Arsenmenge in der C.F. betrug 0.0005 mg per 10 ccm.*

Die Diagnose ist in diesem Falle nicht vollkommen klar. Die Symptome können sowohl mit der Annahme eines syphilitischen Prozesses als auch mit einem von der Natur von Sclerosis disseminata gut übereinstimmen. Die ganz erhebliche Erhöhung der Zellenanzahl spricht in gewissem Masse für einen syphilitischen Prozess, aber sie spricht auch nicht mit Bestimmtheit gegen die Diagnose Sclerosis disseminata.

Fall 78. Journal 399/1919. Waldemar B. Kaufmann. 34 Jahre alt. Gewicht 64.6 kg. Aufgenommen med. Abteil.  $^{17}_{\cdot 2}$  1919. Klinische Diagnose: *Sclerosis disseminata? Tabes dorsalis?*

Anamnese: Pat. hat seit Beginn Herbst 1918 Parästhesien in den

Füßen gehabt. Er hat das Gefühl als ob die Füße schlafen würden. Seit dem Monate September hat er in den Beinen Schmerzen von lancinierendem Typ. Seit vor einem Jahre hat die Sehkraft abgenommen.

*Status:* Sehschärfe: Pat. kann Finger in einer Entfernung von 2 Meter zählen. Am rechten Auge ist eine Andeutung einer Bleichung der Pupille vorhanden. Ophthalmoskopisch ist zum linken Auge nichts zu bemerken. Untersuchung der Sensibilität am  $4/12$  1918. Der Schmerzsinne ist unter dem linken Mamillarplan bedeutend herabgesetzt. Am  $17/2$  kann am Rumpf keine Herabsetzung der Sensibilität festgestellt werden, dagegen lässt sich eine solche auf einem perianalen Gebiete und an der Rückseite der Schenkel konstatieren. Die tiefe Sensibilität ist vielleicht an den Zehen herabgesetzt. Reaktion von Romberg deutlich positiv. Mit geöffneten Augen ist der Gang in der Hauptsache normal, während bei demselben mit geschlossenen Augen ein deutliches Bild von Ataxie erscheint. Die Patellarreflexe sind gesteigert. Die Plantarreflexe können nicht ausgelöst werden. Die Pupillarreflexe sind lebhaft. Pat. ist vor der Aufnahme mit Ung. Hydrargyr. und Jodkalium behandelt worden. Wurde am  $19/2$  lumbalpunktiert. Hatte am  $18/2$  0.30 gr Neosalvarsan erhalten. Die Reaktionen von Nonne und Wassermann waren negativ. In der C.F. fanden sich keine Zellen. *Arsen konnte in der C.F. nicht nachgewiesen werden.*

Mit Ausnahme der gesteigerten Patellarreflexe und der Bleichung der Pupille des rechten Auges (es wird jedoch nicht erwähnt, dass diese temporal gewesen ist), werden im übrigen keine Zeichen angetroffen die für Sclerosis disseminata sprechen. Für Tabes sprechen die während des früheren Krankheitsverlaufes auftretenden lancinierenden Schmerzen und die herabgesetzte Sensibilität unter dem Mamillarplan. Gegen Tabes sprechen besonders die gesteigerten Patellarreflexe und weiters die auf Licht lebhaft reagierenden Pupillenreflexe. Auch die Funde bei der L.P. sprechen gegen Tabes dorsalis.

In den Fällen, welche hier angeführt werden, findet man, dass Arsen nach intravenöser Injektion von Neosalvarsan in 11 von 18 Fällen in der C.F. in quantitativ bestimmbar Mengen nachgewiesen können. Dass das Neosalvarsanpräparat seinen Weg in die C.F. rasch findet — wenn die Bedingungen solche sind, dass es dort überhaupt nachgewiesen werden kann — zeigen die Fälle 70 und 77, in welchen beiden man in der C.F. eine pathologisch erhöhte Zellenanzahl gefunden hat. In ersten von diesen war ausserdem die Reaktion von Nonne und Wassermann positiv. Hier konnte Arsen 5—10 Minuten nach der Injektion in einer Menge von 0.0003—0.0005 mg per 10 ccm nachgewiesen werden. Nach den Untersuchungen, die über die Arsenmengen im Blute nach Neosal-

Tab. 22. Zusammenstellung der Fälle, mit Neosalvarsaninjektionen und mit Untersuchung der C.F. auf Arsen. 0.60<sup>2</sup> etc. bedeutet die zweite Injektion dieser Grösse. Arsen in mg. per 10 cem.

Fall	Diagnose	Zellenanzahl	Reaktion v.		Druck	Injiz. Neo-salv. gr	Injektion ausgeführt	L.P. ausgeführt	Mg Arsen in der C.F.	Mg Arsen im Blut.
			Nonne	Wasserman						
62	Lues cerebros.	42	pos.	neg.	290	0.60 <sup>3</sup>	8 <sub>9</sub>	9 <sub>9</sub>	0.0010	0.0087
63	„	28	pos.	pos.	170	0.60 <sup>2</sup>	15 <sub>8</sub>	18 <sub>8</sub>	0.0009	0.0037 (19 <sub>8</sub> )
65	„	15	neg.	neg.	130	0.30	2 <sub>5</sub>	4 <sub>5</sub>	0.0007	0.0020
„	„	4	neg.	neg.	150	0.60 <sup>3</sup>	28 <sub>5</sub>	30 <sub>5</sub>	0.0006	0.0018 (31 <sub>5</sub> )
66	„	2	pos.	neg.	175	0.45	8 <sub>4</sub>	14 <sub>4</sub>	0.0000	—
67	„	9	pos.	neg.	230	0.60 <sup>2</sup>	7 <sub>10</sub>	3 <sub>11</sub>	0.0000	—
„	„	2—3	pos.	neg.	165	0.60 <sup>5</sup>	29 <sub>11</sub>	1 <sub>12</sub>	0.0012	—
68	„	15	pos.?	neg.	390	0.30	8 <sub>3</sub>	9 <sub>3</sub>	0.0000	—
69	„	4	neg.	neg. (10 <sub>1</sub> )	200	0.60 <sup>3</sup>	10 <sub>3</sub>	12 <sub>3</sub>	0.0006	—
70	„	12	pos.	pos.	150	0.30	15 <sub>11</sub>	15 <sub>11</sub> (5 Min. nach d. Inj.)	0.0005	—
71	„	83	pos.	pos.	210	0.25	19 <sub>11</sub>	20 <sub>11</sub>	0.0000	—
72	Tabes dorsalis	9	pos.	neg.	160	0.60 <sup>4</sup>	17 <sub>2</sub>	18 <sub>2</sub>	0.0035	0.035
73	Paralys. generalis	7	pos.	pos.	320	0.60 <sup>5</sup>	23 <sub>4</sub>	25 <sub>4</sub>	0.0009	0.0041
75	Lues, kein Nervenaffekt + Tumor Abd. + Diab. Mell.	0	neg.	neg.	110	0.45	24 <sub>2</sub>	24 <sub>2</sub> (8 <sub>2</sub> St. nach d. Injektion)	0.0000	0.0065
76	Lues, kein Nervenaffekt	1	neg.	neg.	110	0.60 <sup>3</sup>	27 <sub>6</sub>	28 <sub>6</sub>	0.0000	—
77	Scleros. diss.? Lues cerebr.?	12	neg.	neg.	185	0.30	6 <sub>10</sub>	6 <sub>10</sub> (10 Min. nach d. Inj.)	0.0003	—
78	Scleros. diss.? Tabes dorsalis?	0	neg.	neg.	?	0.30	18 <sub>2</sub>	19 <sub>2</sub>	0.0000	—
26	Scleros. diss.? Hemiplegi Infantili	10	neg.	neg. (21 <sub>2</sub> )	220	0.30	11 <sub>4</sub>	12 <sub>4</sub>	0.0003	0.0027



varsaninjektionen ausgeführt worden sind, beträgt dieses Quantum gleichwohl nur einen verschwindenden Bruchteil der Arsenmenge, welche gleichzeitig im Blut zirkuliert. Das Neosalvarsanpräparat hat also das Vermögen, zumindestens unter gewissen Bedingungen, wenn nämlich die Meningen der Sitz eines inflammatorischen Prozesses sind, welcher in diesen Fällen aus den cytologischen Befunden abgelesen wird, rasch in der C.F. zu erscheinen. Man findet also, dass wenn auch eine *Barrière hématoencéphalique* vorhanden ist, die den Übertritt des fraglichen Arsenpräparates in die C.F. unter normalen Verhältnissen verhindert, so ist, nach diesen Fällen zu urteilen, die Funktion derselben hinsichtlich Neosalvarsan gleichwohl aufgehoben, wenn in der C.F. Zeichen für eine inflammatorische Reizung der Meningen nachgewiesen werden können.

Die Fälle, in denen man mittels der verwendeten Methode keine bestimmbaren Arsenmengen in der C.F. hat nachweisen können, sind vor allem solche gewesen, bei denen keine Anhaltspunkte für irgend einen inflammatorischen Prozess in den Gehirnhäuten vorgelegen sind. So in den Fällen 75 und 76, bei denen beide Patienten an Syphilis ohne eine Affektion des Nervensystems litten und weiters in Falle 78, der an einer Nervenkrankheit litt (*Sclerosis disseminata?* *Tabes dorsalis?*), dessen natur nicht ganz klar war. In keinem dieser Fälle wurde nach der Injektion von zwischen 0.30 und 0.60 gr schwankenden Neosalvarsanmengen Arsen in der C.F. in bestimmbaren Mengen vorgefunden. Die Lumbalpunktion wurde im Fall 75 8 $\frac{1}{2}$  Stunden und in den beiden anderen Fällen 24 Stunden nach der Neosalvarsaninjektionen ausgeführt. Weiters kann man das Fehlen von Arsen in der C.F. nach intravenöser Injektion von Neosalvarsan in den Fällen 66, 67 und 71 feststellen. Alle diese litten an Lues cerebrospinal. Mit Hinblick auf den ersten dieser 3 Fälle ist zu bemerken, dass die Neosalvarsaninjektion, die vor der L.P. ausgeführt wurde, sechs Tage früher stattgefunden hatte und 0.45 gr betragen hat. Im zweiten Fall sind 0.60 gr Neosalvarsan 27 Tage vor der L.P. injiziert worden und im letzten Falle wurden schliesslich 0.25 gr Neosalvarsan 24 Stunden vor der L.P. injiziert. In den beiden letzten Fällen hat schon der cytologische Befund der C.F. klare Zeichen für eine inflammatorische Reizung der Gehirnhäute geboten. Im Fall 66 ist dies nicht der Fall gewesen, es haben sich in der C.F. nur 2 Zellen pr emm vor-

gefunden. Dagegen war die Reaktion von Nonne in diesem Falle, sowie in den beiden anderen Positiv. In diesen Fällen, wo die Häute also sicherlich der Sitz eines inflammatorischen Zustandes sind, findet man kein Arsen nach intravenöser Injektion von Neosalvarsan. Über diese Erscheinung jedoch unten mehr.

Jene Patienten, an welchen man das Vorkommen von Arsen nach intravenöser Injektion von Neosalvarsan hat nachweisen können, litten an Lues cerebrospinalis (die Fälle 62, 63, 65, 67, 69 und 70), Tabes dorsalis (Fall 72), Paralyse generale (Fall 73), Sclerosis disseminata? Lues cerebrospinalis? (Fall 77) und schliesslich Fall 26 an Sclerosis disseminata + Infantil hemiplegi. Die Lumbalpunktionen sind, wie sich aus der Tabell ergibt, verschieden lange Zeiten nach den Neosalvarsaninjektionen ausgeführt worden. So in den Fällen 62, 68, 72, 78 und 26 einen Tag nach der Injektion, in den Fällen 65, 67 (zweite Punktion), 68 und 73 zwei Tage, im Fall 63 3 Tage, im Fall 70 5 und im Fall 77 10 Minuten nach der Injektion. Weiters sind in jenen Fällen, bei denen kein Arsen in der C.F. nachgewiesen werden konnte, Lumbalpunktionen 6 Tage nach der Injektion im Fall 66, 27 Tage im Fall 67, 1 Tag in den Fällen 68, 71, 76 und 78, sowie schliesslich 8½ Stunden nach der Injektion im Fall 75 ausgeführt worden.

Die grösste Arsenmenge, welche in der C.F. festgestellt wurde, fand sich im Falle 72, welcher Patient an Tabes dorsalis litt. Die Arsenmenge in der C.F. betrug 0.0035 mg per 10 ccm, während sie gleichzeitig im Blute 0.035 mg per 10 ccm erreichte. Diese Untersuchung wurde ausgeführt, nachdem der Patient die vierte Dosis von 0.60 gr Neosalvarsan erhalten hatte. Die Lumbalpunktion wurde 24 Stunden nach der Injektion vorgenommen. Die Reaktion von Nonne mit der C.F. war positiv und es fanden sich 9 Zellen per cmm. Die geringsten Arsenmengen werden andererseits in den Fällen 77 und 26 (im ersten Fall mit unsicherer Diagnose, im letzteren Falle mit einem Krankheitsbild von Sclerosis disseminata + Infantil hemiplegi) gefunden. In beiden Fällen erreichte die Arsenmenge in der C.F. 0.0003 mg per 10 ccm. Im ersten dieser beiden Fällen wurde die L. P., wie erwähnt, ca 10 Minuten nach der Injektion von 0.30 gr Neosalvarsan und im zweiten Falle 24 Stunden nach der Injektion der gleichen Dosis ausgeführt. In beiden Fällen war die Zellenanzahl (12 und

10 resp.) erhöht und auch der Druck war zumindestens in letzteren Falle gesteigert (220 mm). In diesen beiden Fällen muss man damit rechnen, dass die kleinere Neosalvarsandosie einen gewissen Einfluss auf die Arsenmenge in der C.F. gehabt haben kann.

In den anderen Fällen, in denen Arsen gefunden wurde, liegen die Arsenwerte der C.F. zwischen diesen beiden Extremen und schwanken in diesen übrigen Fällen von 0.0005 bis 0.0012 mg per 10 ccm. In den Fällen, in welchen sowohl eine Untersuchung des Arsengehaltes des Blutes als auch der Cerebrospinalflüssigkeit gleichzeitig hat ausgeführt werden können, findet man keinen auffälligen Zusammenhang zwischen einerseits der Reizungsphenomene der Meningen — abgelesen in der Beschaffenheit der C.F. —, und andererseits der Arsenmenge, die von der Blutbahn in die C.F. übergetreten ist. So findet man im Falle 62 (Lues cerebrospinalis) mit 42 Zellen per cmm in der C.F., einer positiven Reaktion von Nonne und einem Druck von 290 mm, dass die Arsenquantität in der C.F. nur 0.0010 mg beträgt, während die Arsenmenge im Blute gleichzeitig 0.0087 mg per 10 ccm erreicht. Das Arsenquantum der C.F. beträgt in diesem Falle nur 11.5 % der des Blutes. Im Falle 65 (Lues cerebrospinalis) wird die Zellenanzahl in der C.F. zu 15 Zellen per cmm gefunden, während keine anderen pathologischen Zeichen in der C.F. angetroffen werden. Die Arsenmenge in der C.F. betrug hier 0.0007 mg und im Blute 0.0020 mg per 10 ccm. In diesem Falle betrug also die Arsenmenge in der C.F. 35 % derjenigen des Blutes. Im Falle 63 und 65 (bei der zweiten L.P.), beide an Lues cerebrospinalis leidend, ist die Arsenbestimmung im Blute einen Tage später als die in der C.F. ausgeführt worden, weshalb diese Werte nicht vollständig vergleichbar sind. Im Falle 26 (Sclerosis disseminata + Infantil hemiplegie) betrug die Zellenanzahl 10 per ccm. Der Druck war 220 mm. Im Übrigen keine pathologischen Befunde der C.F. Die Arsenmenge betrug im Blute und in der C.F. resp. 0.0027 und 0.0003 mg = 11.1 % des Arsengehaltes des Blutes. Den geringsten prozentuellen Arsengehalt findet man im obenerwähnten Fall 72 (Tabes dorsalis), in welchem diese nur 10 % der im Blute zirkulierenden Arsenmenge betrug.

Oben ist erwähnt worden, dass in den Fällen 66, 67 und 71 kein Arsen in der C.F. nachgewiesen werden konnte, trotzdem

dass diese Patienten Neosalvarsaninjektionen erhalten hatten und trotzdem dass mehr oder weniger ausgesprochene Zeichen eines meningitischen Prozesses vorgelegen sind. Da bei den oben angeführten Untersuchungen bei inflammatorischen Prozessen in den Gehirnhäuten in der Regel Arsen gefunden wurde, hat man zu erwarten, dass man auch in diesen Fällen Arsen in der C.F. finden sollte. Indessen wurden die Lumbalpunktionen in den Fällen 66 und 67, wie schon erwähnt, 6 resp. 27 Tage nach der letzten ausgeführten Neosalvarsaninjektion vorgenommen und hat man wahrscheinlich in diesem Verhältnisse die Ursache zu suchen, dass man in diesen Fällen kein Arsen hat nachweisen können, d. h. wenn die Lumbalpunktionen früher ausgeführt worden wären, so hätte man in der C.F. wahrscheinlich Arsen in nachweisbarer Quantität feststellen können. Dies wird auch im Falle 67 von der zweiten am <sup>1</sup>/<sub>12</sub> ausgeführte L.P. 2 Tage nach der fünften Injektion von 0.60 gr Neosalvarsan, bestätigt, indem wir hier Gelegenheit hatten in 10 cem C.F. 0.0012 mg Arsen zu finden. Im Falle 66 wurde weiters die L.P. nach der Injektion von 0.45 gr Neosalvarsan ausgeführt. Bei den Untersuchungen, welche mit dem Blute ausgeführt worden sind, hat, wie früher erwähnt, weder am 5ten noch am 6ten Tage nach der Injektion, Arsen im Blute nachgewiesen werden können. Im Falle 67 sind zwischen der Injektion von 0.60 gr Neosalvarsan und der Punktion 27 Tage verflossen. In den anderen Fällen, die mir zur Verfügung gestanden sind, ist es nie möglich gewesen, das Blut auf einen eventuellen Gehalt an Arsen so lange Zeit nach ausgeführten Neosalvarsaninjektionen zu untersuchen. Aber es ist kaum als wahrscheinlich anzunehmen, dass so lange Zeit nach der Injektion noch Arsen in bestimmbarer Menge in der Blutbahn zirkulieren soll. Die Neosalvarsanmenge betrug bei dieser Injektion 0.60 gr und war dies die zweite Injektion, die mit dieser Dosis ausgeführt wurde.

Der letzte dieser Fälle, in dem man nach den Resultaten der übrigen Untersuchungen das Vorkommen von Arsen zu erwarten hatte, und solches trotzdem nicht gefunden hat, nämlich der Fall 71 (Lues cerebrospinalis) wurde 24 Stunden nach der Injektion von 0.25 gr Neosalvarsan lumbalpunktiert. Trotz dem Vorhandensein von deutlichen Veränderungen in der C.F. (83 Zellen per cmm, Reaktionen von Nonne und Wassermann positiv) und trotzdem dass die Lumbalpunktion in einem Zeit-



punkte ausgeführt wurde, in welchem man bei andern ausgeführten Untersuchungen Arsen in der C.F. im allgemeinen hat nachweisen können, so fehlt der fragliche Stoff in diesem Falle gleichwohl. Auch hier liegt die Möglichkeit vor, dass Arsen in die C.F. übergegangen ist. Der Stoff ist jedoch entweder bei der Untersuchung verschwunden oder es ist dessen Menge derart verringert worden, dass sie nicht mehr länger nachgewiesen werden konnte. In der Literatur finden sich keine bestimmten Angaben darüber, wie lange der Stoff nach der Injektion von Salvarsanpräparaten, mit in der C.F. festgestelltem Arsen, in dieser verbleibt. GENNERICH glaubt aus seinen Untersuchungen bei intralumbaler Salvarsanbehandlung darauf schließen zu können, dass die Resorption des Heilmittels durch die Meningen meist nicht mehr als 3—4 Tage in Anspruch nimmt. Nach diesem Falle zu urteilen, sollte die Resorption unter der Annahme, dass das Arsen vom injizierten Neosalvarsanpräparat in die C.F. übergegangen ist, derart vor sich gegangen sein, dass es 24 Stunden nach der Injektion nicht mehr nachgewiesen werden konnte. Hierzu muss gleichwohl bemerkt werden, dass die von GENNERICH intralumbal injizierte Salvarsanmenge ganze mg und mehr erreichte, während die Arsenmengen, die ich bei diesen Untersuchungen gefunden habe, in entsprechende Mengen Neosalvarsan umgerechnet, nur Bruchteile von mg betragen.

Es ist eine Reihe von Untersuchungen ausgeführt worden, die mit übereinstimmendem Resultate darauf hinweist, dass Stoffe, welche direkt in die C.F. eingeführt wurden, in das Blut übergegangen sind und dass dieser Übergang mit relativ grosser Geschwindigkeit geschieht. Um ein paar von den vielen Untersuchungen zu erwähnen, sei angeführt, dass CAVAZZANI gezeigt hat, dass Natriumferrocyanat 20 Minuten nach einer Injektion in den Cerebrospinalkanal im Harn wiedergefunden wurde. Weiters wurde von JACOB gezeigt, dass Jodkalium 6 Stunden nachher im Harn erscheint und BABES und BUTA haben an Menschen eine halbe Stunde nach der intralumbalen Injektion von Phloridzin eine Glykosurie erhalten. Es wurden noch viele ähnliche Untersuchungen mit analogen Resultaten ausgeführt.

Es gibt keine angemessene Ursache für die Annahme, dass sich die Neosalvarsanpräparate in dieser Hinsicht erheblich anders verhalten sollten und es darf deshalb nicht verwundern,



dass das Neosalvarsanpräparat oder die aus ihm Körper entstandenen Produkte, wenn sie auch in der C.F. erschienen sind, ziemlich schnell daraus verschwinden; dies ganz besonders dann wenn der fragliche Stoff schon aus dem Blute verschwunden ist. Der Zustand der Meningen dürfte bei pathologischen Verhältnissen möglicherweise auch auf die Resorption der in der C.F. befindlichen Stoffe einwirken. Durch wiederholte Lumbalpunktionen sollte man in dieser Hinsicht Klarheit erhalten können. Dies ist bei meinen Untersuchungen jedoch aus praktischen Gründen unmöglich gewesen.

Bei diesen Untersuchungen hat man also, wie oben angeführt worden ist, in drei Fällen kein Arsen in der C.F. konstatieren können, trotzdem man in diesen Fällen aus den Resultaten der übrigen Untersuchungen auf einen Übergang von Arsenpräparaten in die C.F. hätte schliessen können. Die entsprechenden Lumbalpunktionen sind, wie bereits angeführt, 24 Stunden, 6 Tage und 27 Tage nach den Neosalvarsaninjektionen vorgenommen worden. In dem Falle, da 24 Stunden nach der Injektion lumbalpunktiert wurde, ist jedoch nur 0.25 gr Neosalvarsan injiziert worden. Unter der Voraussetzung der Richtigkeit der Annahme, dass Arsen in diesen Fällen in die C.F. übergegangen ist, findet man also, dass die Resorption zumindestens in einem Falle mit relativ grosser Geschwindigkeit, nämlich innerhalb 24 Stunden, verlaufen ist.

BARBAT und MEYER fanden an Tabespatienten, welche eine halbe Stunde vor der Lumbalpunktion, Injektionen von Neosalvarsan oder Arsenobenzol erhalten hatten, Arsen in der C.F. Diese arbeiteten indessen nach jener Methode, wobei soviel als möglich von der C.F. entnommen wird. Ich habe gezeigt, dass Arsen praktisch genommen schon unmittelbar nach der Injektion — zumindestens unter gewissen Bedingungen —, in die C.F. übergehen und dort auch festgestellt werden kann. Die längste Zeit, die zwischen einer Salvarsaninjektion und darauf folgender Lumbalpunktion, bei der Arsen nachgewiesen werden konnte, verflossen ist, wurde von RAVAUT angegeben. Dieser erwähnt, dass er an einem Luetiker, der auf einmal eine intravenöse Injektion von 0.85 gr Salvarsan erhalten hatte, bei der L.P., welche 11 Monate nach der Injektion ausgeführt wurde, Arsen in der C.F. nachweisen konnte. Weiters gibt MUCHA an, dass er ein halbes Jahr nach intramuskulärer Injektion Arsen in der C.F. hat feststellen können. Man fragt sich bei diesen Unter-

suchungen, ob das gefundene Arsen wirklich von der C.F. her stammt oder ob es nicht durch Verunreinigungen in die Probe gelangt ist.

Wenn man einen Vergleich anstellt, zwischen einerseits der Arsenmenge, die nach der Zufuhr von Liquor Arsenit. Kalie. per os in die C.F. übergeht und andererseits jener Menge, die nach der Injektion von Neosalvarsan in der C.F. erscheint, so findet man, dass nach der Zufuhr von anorganischem Arsen per os prozentuell bedeutend mehr Arsen vom Blute in die C.F. übergeht als nach Neosalvarsaninjektionen der Fall ist. In jenen Fällen, in denen der Arsengehalt des Blutes und der Cerebrospinalflüssigkeit nach Neosalvarsaninjektionen gleichzeitig bestimmt worden ist, beträgt die in der C.F. gefundene Arsenmenge 10 — 35% der im Blute nachgewiesenen (siehe die Fälle 26, 62, 63, 65, 72, 73 und 75). Nach der Zufuhr von Liquor Arsenit. Kalie. per os erreichte die Arsenmenge in der C.F. 62.9 — 120% der im Blute vorhandenen (siehe die Fälle 48, 53, 59, 61, 63 und 64). Wenn man die Funde in den C.F. der verschiedenen Fälle vergleicht, so findet man, dass die in den Cerebrospinalflüssigkeiten gefundenen Anzeichen für einen Reizungszustand der Meningen in den Fällen, welche Liquor Arsenit. Kalie. erhalten haben, im grossen ganzen nicht ausgesprochener waren, als in den Fällen, welche mit Neosalvarsan behandelt wurden. Hiervon gibt es doch gewisse Abweichungen. So die Fälle 62 und 63, die bei der Gelegenheit der Verabreichung von Liquor Arsenit. Kalie. eine bedeutend grössere Zellenanzahl aufwies, als bei der Ausführung der Neosalvarsaninjektion. Indessen ist *die Erscheinung so durchgehend, dass die Arsenmenge in der C.F. bei einem Reizungszustande der Meningen nach der Zufuhr von Liquor Arsenit. Kalie. im Blute prozentuell gesehen grösser ist, als nach Neosalvarsaninjektion*, dass dies sehr wahrscheinlich nicht auf einer Zufälligkeit beruhen kann.

Es dürfte schwierig sein, eine Erklärung für diesse Erscheinung zu geben. Da es sich gezeigt hat, dass Arsen, wenn Anzeichen dafür vorhanden sind, dass die Meningen der Sitz eines Reizungszustandes sind (dies unter der Voraussetzung dass die Zellenanzahl im Normalzustande 2—3 nicht übersteigt), sowohl nach Neosalvarsaninjektionen als auch nach der Zufuhr von Liquor Arsenit. Kalie. per os vom Blute in die C.F. übertritt, so erscheint es merkwürdig, dass die Meningen während

eines Krankheitszustandes das Vermögen besitzen sollen, zwischen Arsen, welches nach der Zufuhr in anorganischer Form und solchem, welches nach Neosalvarsaninjektionen im Blute zirkuliert, unterscheiden zu können. Es ist ja möglich, dass das Neosalvarsanmolekül zu gross ist um auch während eines Reizungszustandes die »Barrière hématoencéphalique« passieren zu können. Vielleicht kann man sich auch vorstellen, dass das Neosalvarsan im Blute solche Verbindungen mit den Bestandteilen desselben eingeht, dass der Übergang in die C.F. hierdurch erschwert wird. Es dürfte gleichwohl schwierig sein, sich über diese Verhältnisse mit Bestimmtheit zu äussern.

*Aus den Untersuchungen ergibt sich also, dass das Arsen nach Salvarsaninjektionen unter gewissen Bedingungen in der C.F. nachgewiesen werden kann und dies praktisch genommen schon unmittelbar nach der Ausführung der Injektion. Man stellt sich nun die Frage, ob diese Menge des Salvarsanpräparates, die auf diese Weise in die C.F. gelangen kann, solche Werte erreichen kann, wie sie bei der modernen intralumbalen Salvarsanbehandlung zur Verwendung gelangen.*

Um diese Frage beantworten zu können, muss man mit der Menge C.F. rechnen, die sich im gegebenen Falle vorgefunden hat. Nach ESKUCHEN hat sich aus verschiedenen Untersuchungen ergeben, dass die C.F. unter normalen Verhältnissen zwischen 60 und 150 ccm beträgt und selbst its ESKUCHEN der Ansicht, dass sie wenigstens 80—100 ccm erreicht. Während pathologischen Zuständen muss man mit grösseren Mengen rechnen, so beispielsweise nach GENNERICH bei Paralytiker bis zu 300 ccm. Wenn also in einem gegebenen Falle, wo bei der Lumbalpunktion nur eine relativ unbedeutende Menge C.F. entnommen wurde, die Menge der gesamten C.F. zu berechnen versucht wird, so muss dieser Wert sehr approximativ ausfallen.

In einem der oben angeführten Fälle (Fall 72, Tabes dorsalis) findet man, dass die Arsenmenge in der C.F. 0.0035 mg per 10 ccm beträgt. Setzt man voraus, dass das Arsen in der ganzen C.F. gleichmässig verteilt war und wenn wir die gesamte C.F. beispielsweise auf 150 ccm schätzen, so erreicht die gesamte in der C.F. vorhandene Arsenmenge 0.0525 mg. Unter der Voraussetzung, dass Neosalvarsan einen Arsengehalt von 19.1 % besitzt, was bei früheren Versuchen gezeigt worden ist (siehe Seite 84), so erhält man bei einer Umrechnung auf Neosalvarsan

0.274 mg. Dies ist der höchste Wert, der bei diesen Untersuchungen nachgewiesen wurde. In allen anderen Fällen sind die Arsenwerte bedeutend niedriger gelegen.

Aus diesem ergibt sich also, *dass auch der höchste bei diesen Untersuchungen gefundene Arsenwert jene Mengen, die bei der intralumbalen Salvarsanbehandlung zur Verwendung gelangen*, (nämlich ungefähr 1—2 mg Salvarsan entsprechend. GENNERICH), *bei weitem nicht erreicht*. Oder mit anderen Worten: nach diesen Untersuchungen zu urteilen, scheint es dass man in der C.F. nie eine so grosse Konzentration des organischen Präparates erhalten könne, wenn das in die Blutbahn injizierte Präparat die *Barrière hématoencéphalique* durchdringen muss, als wenn die Salvarsanpräparate durch intralumbale Injektion in die C.F. eingeführt werden — ohne dass hierbei zu starke Reizungssymptome auftreten.

In der Literatur findet man keine Angaben über, nach der Injektion von Salvarsan oder damit verwandten Präparaten, in der C.F. gefundene exakte Arsenmengen. Eine Ausnahme hiervon bilden die Untersuchungen, die in der Absicht ausgeführt wurden, die Möglichkeit für den Übertritt der injizierten Stoffe in die C.F. zu erhöhen. Die Arsenpräparate sind bei diesen Untersuchungen in die C.F. unter Bedingungen übergetreten, die mit den bei meinen Untersuchungen herrschenden nicht vollständig übereinstimmen, weshalb ein Vergleich dieser Werte kaum Bedeutung haben kann. Erwähnt kann jedoch werden, dass MEYER an einem Tabespatienten <sup>1,2</sup> — 1 Stunde nach der Injektion von 0.90 gr Nesalvarsan lumbalpunktierte und 48 Stunden später von neuem die C.F. entnahm. Hierbei hatte er in 10 ccm C.F. 0.0025 mg Arsen gefunden, also ein Wert, der um 0.0010 mg niedriger liegt, als der von mir an einem Tabespatienten 24 Stunden nach einer Injektion von 0.60 gr Neosalvarsan erhaltene. Andererseits haben CORBUS, O'CONNOR, LINCOLN und GARDNER mit ihrem Verfahren und nach Neosarsphenaminjektionen. (siehe Seite...) höhere Werte, nämlich bis 0.1 mg Arsen per 10 ccm C.F. erhalten.

Aus den an 17 verschiedenen Fällen ausgeführten Untersuchungen über das Vorkommen von Arsen in der C.F. nach der Injektion von Neosalvarsan hat sich also ergeben, *dass Arsen in jenen Fällen, die keine Anzeichen für einen Reizungszustand der Meningen aufwiesen, in der C.F. nicht hat nachgewiesen werden können*. Dagegen ist dies in jenen, die solche Anzei-

*chen aufwiesen (unter der Voraussetzung, dass 2—3 Zellen die höchste unter normalen Verhältnissen vorkommende Anzahl ist) gelungen. 3 Untersuchungen machen hievon eine Ausnahme, doch hat man bei diesen zu der Annahme Grund, dass sich Arsen früher vorgefunden hat. Auch in jenen Fällen, die die grösste Arsenmenge in der C.F. aufweisen, erreichte diese gleichwohl nur einige tausendstel mg per 10 ccm. Das Arsen hat in der C.F. schon 5—10 Minuten nach der Neosalvarsaninjektion nachgewiesen werden können. In einem Fall, in dem man Grund zu der Annahme hatte, dass Arsen in die C.F. übergetreten sei, konnte solches 24 Stunden nach der Injektion nicht nachgewiesen werden. Man hat deshalb Ursache zu vermuten, dass das Arsen schon während dieser Zeit resorbiert worden ist. Die grösste Arsenkonzentration in der C.F. hat höchstens 35% der gleichzeitig im Blute vorgefundenen betragen. Dieser Wert liegt bedeutend unter dem, der in der C.F. nach der Zufuhr von Liquor Arsenit. Kalic. gefunden wurde.*

---



## Literaturverzeichnis.

- ABEL, Berl. klin. Wochenschr. 1899, p. 441. »Über den Nachweis von Arsen auf biologisch. Wege.»
- ABEL und BUTTENBERG, Zeitschr. f. Hygien. 1899, bd 32, p. 449. »Über die Einwirkung von Schimmelpilzen auf Arsen und seine Verbindungen.»
- ABELIN (1), Münch. mediz. Wochenschr. 1911, p. 1002. »Über eine neue Methode das Salvarsan nachzuweisen.»
- (2), Ibid. 1911, p. 1771. »Beginn und Dauer der Ausscheidung des Salvarsans durch den Urin nach intravenöser Injektion.»
- (3), Arch. f. experiment. Patholog. und Pharmacolog. 1914, bd 75, p. 317. »Über das Verhalten des Neosalvarsans und Salvarsans im Organismus.»
- (4), Münch. mediz. Wochenschr. 1912, p. 81. »Salvarsan im Blute nach intravenöser Injektion.»
- ABENIUS, Chemische Zeitschr. 1900, p. 374.
- ACHARD, LOEPER und LAUBRY, Arch. médic. experim. 1901, bd 13, p. 567. »Contribution à la cryoscopie du liquide C.R.» (Cit. nach Stern und Gautier.)
- ACHARD und RIBOT, C.R. de la Societ de biolog. 1909, bd 66, p. 916. »Passage de l'iodure de potassium dans liquide céphalo-rachidien normale.»
- ADLER, The Boston medic. and chirurgic. journal. 1914, vol. 171, p. 900. »On the systematic control of salvarsan therapy based on the rapidity of arsenic excretion.»
- AHRENS, 18. Versammlung mitteldeutscher Psychiatr. und Neurolog. in Halle a. S. am 26. und 27. Okt. 1912. (Ref.: Neurolog. Zentralblatt 1912, p. 1454.) »Die Zirkulation des Liq. Cerebrospinalis.»
- Zeitschr. f. die ges. Neurolog. und Psychiatr. 1913, bd 15, p. 578. »Experiment. Untersuch. über den Strom des Liq. cerebrospinalis.»
- ALMQUIST und WELANDER, Nordiskt Medicinskt arkiv. 1900, bd 33, n:o 21, p. 1. »Über die Behandlung der Psoriasis mit intravenösen Arseninjektionen.»
- AZÉMAR, Annal. de dermat. et syphil. 7: 14 1918—1919. (Cit. nach Mehrtens 2.)

- BABES und BUIA, C.R. de la Soc. de biolog. 1914 I, p. 678.  
 »Inject. sousarachnoidienne de phloridzine.»
- BAILEY und MC KEY, Arch. of intern. medic. 1920, vol. 25, p. 628.  
 »Toxic jaundice in patients under antisypilitic treatment.»
- BALZER und CONDAT, Bulletins de la soc. franc. de dermatolog. et de syphil. 1912. Janvier. (Cit. nach Camp.)
- BANG, Svenska arsenikkommissionens betänkande. 1919, Bil. 11, Lund. »Urinens fysiologiska arsenikhalt.»
- BARBAT, The journal of the americ. medic. associat. 1918, vol. 70, p. 147. »Permeability of the meninges to arsenic in paresis and tabes.»
- BAUGH, Manchest. literary and philosoph soc. 1904—1905. (Cit. nach Bloemendahl 1.)
- BAYET und SLOSSE, C.R. de la Soc. de biolog. 1919, t. 82, p. 1184.  
 »L'intoxications arsenicales dans les industries de la houille et de ses dérivés (intoxications houillère arsenicale).»
- BECHT, The americ. journ. of physiolog. 1920, vol. 51, p. 1.  
 »Studies on the cerebrospinal fluid.»
- BENEDICT, The americ. journal of the medic. scienc. 1914, vol. 148, p. 693. »Modern methods of treatment of syphilis of the nervous system.» (By Sachs, Strauss und Kaliski.)
- BERGERON, DELENS und L'HÔTE, Annal. de Hyg. publ. 1880, ser. 3, t. 3. »Empoisonnement par le vert de mittis.»
- BERGERON und LEMATRE, Arch. général. de medec. 1864. (Cit. nach Tachau.)
- BERGMANN (1), Dissertation. Jena 1918. »Arsen-Speicherung und -Ausscheidung nach Einverleibung von Salvarsanserum- und Salvarsanwasserlösungen.»
- (2), Biochemische Zeitschr. 1918, p. 348. (Dieselbe Arbeit.)
- BERKENAU, Therapeutisch. Monatshefte 1921, p. 495. »Endolumbale Salvarsantherapie der Lues des centralnervensystems einschliesslich der Tabes dorsalis.»
- BERTRAND (1), C.R. des Séanc. de L'Academ. des scienc. 1902, t. 134, p. 1434. »Sur l'existence de l'arsenic dans l'organisme.»
- (2), Ibid. 1902, t. 135, p. 809. »Sur l'existence de l'arsenic dans la serie animale.»
- BINZ (1), Arch. f. Experiment. Pathol. und Pharmacolog. 1895, bd 36, p. 275. »Die Oxydation der arsenigen Säure durch Organsäfte.»
- (2), Ibid. 1897, bd 38, p. 259. »Die Reduction der Arsen-säure durch Organsäfte.»
- BINZ und LAAR, Ibid. 1898, bd 41, p. 179. »Die Oxydation der arsenigen Säure im Organismus.»
- BINZ und SCHULZ (1), Ibid. 1879, bd 11, p. 200. »Die Arsengiftwirkungen von chemischen Standpunkt betrachtet.»
- (2), Ibid. 1881, bd 14, p. 345. »Dritte Abhandlung zur Theorie der Arsenwirkungen.»
- BLAREZ und DENIGÉS, Arch. d'antropolog, crimin. 1905, t. 20, p. 81. (Cit. nach Petré n. 1.)

- BLOEMENDAHL (1). Dissert. Leyden 1908. »Arsenicum in het Dierlijk Organisme.»
- (2). Arch. der Pharmaz. 1908, bd 46, p. 599. »Arsenik im tierlichen Organism.»
- BLOMQUIST, Sveuska läkarsällskapets förhandlingar 1910 p. 103. »Om kronisk arsenikförgiftning samt några orsaker till densamma.»
- BLUMENTHAL (1), Mediz. Klin. 1907, p. 319. »Über die Anwendung des Atoxyls in der inneren Mediz.»
- (2), Ergebnisse der Psycholog. von Asher und Spiro. 1902, bd I, p. 285. »Über Cerebrospinalflüssigkeit.»
- (3). Mediz. Klin. 1905, p. 634, 1 Teil. »Bemerkungen zu der vorstehenden Aufsatz von Croner und Seligmann.»
- (4). Deutsch. med. Wochenschr. 1908, p. 1161. »Atoxylnachweis im Harn.»
- BLUMENTHAL und JACOBY. Mediz. Klin. 1907, p. 1365. »Toxicologisch. Untersuchungen mit Atoxyl.»
- BLUMENTHAL und NAVASSART. Biochemisch. Zeitschr., bd 32, p. 380. »Über Atoxyl.»
- BOCHEFONTAINE, C.R. de la Soc. de biolog. 1878, t 30, p. 285. »Recherches sur l'action physiologique du salicylate de soude.»
- BOECKER, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 1916, bd 24, p. 148. »Quantitative Versuche über das Verbleiben von chemotherapeutischen Mitteln in der Blutflüssigkeit behandelter Menschen und Tiere.»
- BOGROW, Berl. klin. Wochenschr. 1912, p. 108. »Rectal Method in der Salvarsantherapie.»
- BOLYGHIN, Bullet. soc. de Bucarest. 1915, p. 1341. (Cit. nach Bang.)
- BORNSTEIN, Deutsch. mediz. Wochenschr. 1911, p. 112. »Über die Schicksal des Salvarsans im Körper.»
- BOUFFARD, Annales de L'Institut Pasteur. 1906, bd 20, p. 589. »Injection de couleurs de benzidine aux animaux normaux.»
- BRISSAUD und BRECY, Soc. med. des Hôpitaux des Paris. 1902, bd 19, p. 233. »Symptomes de meningite aiguë. Guérison par le traitement antisiphilitique.»
- BROUARDEL und POUCHET, Annal. d'hygièn. publique et de medic. Ser. 3, t. 22, pp. 137, 356 und 466. »Relation medicolegal. de l'affaire Pastré-Beaussier.»
- BUCARA, Zeitschr. f. experiment. Pathol. und Therap. 1907, bd 4, p. 398. »Über den Übergang von Arzneistoffen in die Frauenmilch.»
- BÜCHNER und KNAPP, Ergänzungsheft zum Zentralbl. f. allgem. Gesundheitspflege. 1885, bd 2, p. 1. »Neue Beobachtungen über Arsenik in Steiermark.» (Ref.: Malys Jahresber. f. Tierchem. 1886, bd 15, p. 202.)
- CAMP, The journ. of the nervous. and ment. disease. 1912, vol. 39, p. 807. »Note on the examination of the cerebrospinal fluid. for arsenic. following the administration of Salvarsan.»

- CARLSSON, Zeitschr. f. physiolog. Chemie. 1906, bd 49, p. 410.  
 »Über das verschiedene Verhalten organischer und anorganischer Arsenverbindungen Reagenzien gegenüber, sowie über ihren Nachweis und ihre Bestimmung im Harn nach Einführung in den Organismus.»
- CARRIÈRE, Nord. medic. 1902, 15 juin. »Sur un cas de meningisme par autointoxication.» (Cit. nach Cruchet.)
- CASPER-LIMAN, Handbuch der gerichtlich. Mediz. 8 Aufl., Teil 2. p. 398. (Cit. nach Wieser.)
- CASTAIGNE, C.R. de la Soc. de biolog. 1900, t. 52, p. 907. »Perméabilité meningée dans l'urémie nerveuse.»
- CASTELLI, Zeitschr. f. Chemotherapie. 1912, bd 1, H. 2. (Cit. nach Boecker.)
- A. und E. CAVAZZANI, Zentralbl. f. Physiolog. 1892, bd 6, p. 533.  
 »Über die Zirculation der Cerebrospinalflüssigkeit.»
- CERNEY, Zeitschr. f. physiolog. Chemie. 1901—1902. bd 34, p. 408.  
 »Über das Vorkommen von Arsen im thierischen Organismus.»
- CHAMBRELENT und CHEVRIER, C.R. de la Soc. de biolog. 1911, t. 71, p. 137. »Recherches de l'arsenic dans le lait d'une chevre soumise a une injection intraveineuse de salvarsan.»
- CHITTENDEN, American medico-legal journal. 1884, vol. 2, p. 224. (Cit. nach Petré 1.)
- CHITTENDEN und SMITH, Transaction of the Conect. Academ. 1885—1888, vol. 7, p. 149. (Cit. nach Petré 1.)
- CITRON, Berlin. klin. Wochenschr. 1914, p. 581. »Die Fortschritte der Syphilistherapie.»
- CLOETTA (1), Arch. f. experim. Patholog. und Pharmacolog. 1906, bd 54, p. 196. »Über die Ursache der Angewöhnung an Arsenik.»
- (2), Correspondenzblatt f. Schweiz. Ärzte. 1911. »Über Arsenikwirkung und Angewöhnung.»
- CORBUS, O'CONOR, LINCOLN und GARDNER, The journ. of americ. medic. associat. 1922, vol. 78, p. 264. »Spinal drainage without lumbar puncture.»
- COTTON, The journ. of americ. medic. association. 1916, vol. 67, p. 1369. »Studies of the spinal fluid during iodid medication by mouth.»
- CRAIG-MACLAGAN, Edinburgh medical journal. 1864—1865, p. 200.  
 »On the arsenic eaters of Styria.»
- CRONER und SELIGMANN (1), Deutsch. med. Wochenschr. 1907, p. 995. »Über das Verhalten des Atoxyls im Organismus.»
- (2), Mediz. Klin. 1908, Teil 1, p. 632. »Pharmacolog. Untersuchungen mit Atoxyl.»
- CROWE, Johns Hopkins bullet. 1909, p. 102. (Cit. nach Usener.)
- CRUCHET (1), C.R. de la Soc. de biolog. 1902, t. 54, p. 1422.  
 »Valeur de la perméabilité meningée dans les meningites.»
- (2), Ibid. 1904, t. 57, p. 591. »Valeur de la perméabilité meningée en neurologie infantile.»

- DANDY and BLACKFAN, The journ. of americ. med. associat. 1913, vol. 61, p. 2216. »An experimental and clinical study of internal hydrocephalus.»
- DEBON, Lancette française Gazette des Hôpitaux civils et militaires Paris. 1921, t. 94, p. 1237. »Elimination de l'arsenic.»
- DIXON und HALLIBURTON (1), The journal of physiolog. 1913, vol. 47, p. 215. »Secretion of the fluid.»
- (2), Idem. 1915, vol. 50. »The cerebrospinal fluid.»
- DIXON MANN, Medical-chirurgical transact. London 1901, vol. 84, p. 434. (Cit. nach Heffter 3.)
- DOGIEL, Pflügers Archiv f. d. ges. Physiolog. 1881, bd 24, p. 328. »Beiträge zur Lehre von Arsenikgewöhnung auf den tierischen Organismus.»
- DUBOT, Münch. mediz. Wochenschr. 1910, p. 1825. »Unerwartete Resultate bei einem hereditär syphilitischen Säugling nach Behandlung der Mutter mit 606.»
- DUBREUIL, Thèse de Bordeaux 1904. »La ponction lombaire a L'Hôpital des enfants de Bordeaux 1900—1904.»
- DURET, C.R. de la Soc. de biolog. 1918, t. 81, p. 736. »Recherches, dosage et élimination de l'arsenic dans les urines.»
- DUTCHER und STEEL, The journal of the americ. chem. societ. 1914, vol. 36, p. 770. (Cit. nach Petrén 1.)
- ECKELEY, The journal of americ. chem. societ. 1913, vol. 35, p. 483. (Cit. nach. Petrén 1.)
- ENGEL, Archiv f. Zellforschung. 1909, bd 2, p. 191. »Über die Sekretionserscheinungen in den Zellen der Plexus chorioideus des Menschen. (Cit. nach Schönfeld.)
- ENGLESSION, Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiolog. Chem. 1920, bd 111, p. 201. »Über die Bestimmung kleinster Arsenmengen im Harn, Blut und anderen Körperflüssigkeiten nebst der Arsenbilanz bei Silbersalvarsanbehandlung.»
- ENGMAN, BUHMAN, GORHAM und DAVIS, The journ. of americ. medic. assoc. 1913, vol. 61, p. 735. »A study of the spinal fluid in one hundred cases of syphilis.»
- ENGWER, Deutsch. mediz. Wochenschr. 1916, p. 1194. »Salvarsanausscheidung im Urin als Wertmesser konzentrierter Injektionen und grosser Infusionen.»
- ESCALEON, Lyon medic. 1912, n:o 36. »Über die Ausscheidung des Salvarsans im Urin. (Ref.: Berlin. klin. Wochenschr. 1912, p. 2046.)
- ESKUCHEN, Die Lumbalpunktion. Berlin. 1919.
- FISCHER und HOPPE, Münch. mediz. Wochenschr. 1910, p. 1531. »Über das Verhalten des Ehrlich-Hataschen Präparates im menschlich. Körper.»
- FISCHER und ZERNIK, Berlin. klin. Wochenschr. 1911, p. 1555. »Weitere Beiträge zur Neurotropie und Depotwirkung des Salvarsans.»
- FRAZIER und PEET, The americ. journal of physiolog. 1915, vol. 36,



- p. 464. »The action of glandular Extraction on the secretion of the cerebrospinal fluid.»
- FRÄNKEL und ULRICH, Mediz. klin. 1921, p. 623. »Untersuchungen über die Verteilung von As. und Hg. im menschlich. Körper nach kombinierter Salvarsan-Hg.-Behandlung.»
- FREIFELD, Berlin. klin. Wochenschr. 1912, p. 2089. »Zur Frage der Anwendung des Antiformins bei der Arsenikbestimmung im Harne.»
- FRENKEL, HEIDEN und NAVASSART (1), Berlin. klin. Wochenschr. 1911, p. 1367. »Über die Elimination des Salvarsans aus dem Menschlichen Körper.»
- (2), Zeitschr. f. experiment. Patholog. und Therapie. 1913, bd 13, p. 531. »Über das Schicksal des Salvarsans im menschlichen Körper.»
- GARNIER. C.R. de la Soc. de biolog. 1909, t. 67, p. 738. »L'arsenic dans le foie dans les intoxications aiguës.»
- GARRIGOU. C.R. des Seanc. de L'Acad. des Scienc. 1903, t. 135, p. 1113. »La diffusion de l'arsenic dans la nature.»
- GASCARD, Journal de Pharmaz. et de Chimique. 1913, ser. 7, t. 7, p. 329. (Cit. nach Petréu 1.)
- GAUTIER (1), C.R. des Seanc. de L'Acad. des Scienc. 1899, t. 129, p. 929. »Sur l'existence normale de l'arsenic chez les animaux et sa localisation dans certains organes.»
- (2), Ibid. 1900, t. 130, p. 284. »Localisation, élimination et origines de l'arsenic chez les animaux.»
- (3), Ibid. 1903, t. 137, p. 158. »Sur une nouvelle methode de recherche et de dosage des traces de plus faibles d'arsenic.»
- (4), Ibid. 1903, t. 137, p. 295. »L'arsenic existe-t-il dans tous les organes de l'economie animale?»
- (5), Ibid. 1903, t. 137, p. 232. »Arsenic. dans les eaux de mer, dans le sel gemme, le sel de cuisine les eaux minerales.»
- GENNERICH. »Die Syphilis des Zentralnervensystems». Berlin. 1922.
- GOLDMANN, Beiträge zur klin. Chirurgie. 1909, bd 64, p. 172. »Die äussere und innere Sekretion des gesunden und kranken Organismus im Lichte der 'Vitalen Färbung'.» (Cit. nach Schönfeld 1.)
- GONDER, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 1912, bd 15, p. 257. »Experimentelle Studien mit Trypanosomen und Spirouemen.»
- GOSIO, (1) Berichte der Deutsch. chem. Gesellsch. 1892, p. 346. »Einwirkung von Mikrophyten auf Arsenverbindungen.»
- (2) Ibid. 1897, p. 1024. »Zur Frage wodurch die Giftigkeit arsenhaltiger Tapeten bedingt wird.»
- GREVEN, Münch. mediz. Wochenschr. 1910, p. 2079. »Über die Dauer der Arsenausscheidung im Urin nach Anwendung des Ehrlich-Hataschen Präparates dioxidiamidoarzenobenzol.»
- GRIFFON, C.R. de la Soc. de biolog. 1901. Mars. »Impérmeabilité de méninge a l'iodure de potassium dans la méningite cérébrospinale a meningocoques de Weichselbaum.»

- GUARESCI, Jahresbericht der Tierchemie. 1883, 9, p. 94. »Verteilung des Arsens im Organismus in einem Vergiftungsfall.»
- GUINON und SIMON, Soc. de Pediatrie. 1902. Avril. »Cytodiagnostic des meningites.» (Cit. nach Cruchet.)
- HALL, The Journ. of americ. medic. assoc. 1915, vol. 64, p. 1384. »The presence of arsenic in the spinal fluid.»
- HALL, CALLENDER und HOLMBLAD, Arch. of neurol. and psychiatr. 1920, vol. 3, p. 631. »Further observations of arsenic in the spinal fluid.»
- HALD, Arch. f. experiment. Patholog. und Pharmacolog. 1911, bd 64, p. 329. »Zur Permeabilität der Leptomeningen besonders Hexamethylentetramin gegenüber.»
- HAMBERG, Översikt över Kungl. Vetenskapsakademiens förhandlingar 1879. N:o 3 p. 95. »Olika organs förmåga att kvarhålla arsenik vid förgifningar.»
- HAUSSMANN, Pflügers Archiv. f. Physiolog. 1906, bd 113, p. 327. »Zur Kenntnis der Arsenikgewöhnung.»
- HEFFTER (1), Therapeutisch. Monatsheft. 1899, bd 13, p. 613. »Über das Verhalten des Arsens im Organismus.»
- (2), Arch. f. experiment. Patholog. und Pharmacolog. 1901, bd 46, p. 230. »Das Verhalten der Kakodylsäure im Organismus.»
- (3), Ergebnisse der Physiolog. 1903, bd 2, p. 115 Abteil. Biochem. »Die Ausscheidung körperfremden Substanzen im Harn (Arsen und Antimonverbindungen).»
- (4), Arch. internat. de pharmacodynam. et de therap. 1905, bd 15, p. 399. »Studien über das Verhalten des Arsen im Organismus.»
- (5), Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Mediz. 1915, bd 49, p. 194. »Über die Ablagerung des Arsens in den Haaren.»
- HEUSER, Med. klin. Wochenschr. 1911, p. 567. »Zur Neurotropie und Depotwirkung des Salvarsans.» (Cit. nach Ullman.)
- HÖDLMOSE, Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiolog. Chem. 1901, bd 33, p. 329. »Enthalten gewisse Organe des Körpers physiologischerweise Arsen?«
- HUSEMANN, Deutsch. mediz. Wochenschr. 1892, bd 18, pp. 1081 und 1137. »Erwiesenes und hypothetisches von Arsen.»
- IGERSHEIM und ROTHMANN, Hoppe-Seylers Zeitschr. f. Physiolog. Chem. 1909, bd 25, p. 256. »Über das Verhalten des Atoxyls im Organismus.»
- IMBERT und BADEL, C.R. des Seanc. de L'Academ. des Scienc. 1900, t. 130, p. 581. »Elimination du cacodylate de soude par les urines après absorption par voie stomacale.»
- IMCHANITSKY-RIES und RIES, Münch. mediz. Wochenschr. 1912, p. 1084. »Die Arsenspeichernde Funktion der Uterusdrüsen als Ursache der Menstruation.»
- MC INTOSH und FILDES Proc. royal Societ. London. vol. 88 p. 320. »The fixation of arsenic by the brain after intravenous injection of salvarsan.»

- VAN ITALLIE, Archiv der Pharmazie. 1908, bd 46, p. 593. »Über die Ausscheidung der Arzneimitteln durch die Milch.»
- VAN ITALLIE und VAN ECK, Pharm. Weekblad. 1913, bd 49, p. 1157. (Cit. nach Bang.)
- JACOB, Deutsch. mediz. Wochenschr. 1900, p. 46. »Klinische und experimentelle Erfahrungen über Duralinfusion.»
- JADIN und GASTRUC (1), C.R. des Seanc. de L'Academ. de Scienc. 1912, t. 154, p. 893. »Sur la présence de l'arsenic dans quelques aliments vegetaux.»
- (2), Ibid. 1912, t. 155, p. 291. »Sur la présence de l'arsenic dans quelques plantes parasites et parasitées.»
- (3), Ibid. 1914, t. 159, p. 268. »L'arsenic et le manganèse dans quelques produits vegetaux servant d'aliments aux animaux.»
- JEANSELME und BONGRAND, Bullet. de Soc. de biolog. 1910. Novemb. (Cit. nach Ullmann.)
- JESIONEK, Münch. mediz. Wochenschr. 1911, p. 1169. »Salvarsanmilch.»
- JOHNSON und CHITTENDEN, Americ. chem. journ. 1880—1881, vol. 2, p. 332. (Cit. nach Petró 1.)
- KAFKA, Zeitschr. f. die ges. Neurolog. und Psychiatr. 1912. Orig.-bd 13, p. 192. »Untersuchungen zur Frage der Entstehung, Zirkulation und Funktion der Cerebrospinalflüssigkeit.»
- KEGEL, Dissertation. Giessen. 1908. »Untersuchungen über die Ausscheidung des Atoxyls und Kakodylsaur. Natr. im Harn und Kot.»
- KEY und RETZIUS. »Studien in der Anatomie des Nervensystems und Bindegewebes». Stockholm 1875.
- KLASON (1), Arkiv för kemi, mineralogie och geologie. 1913—1915, bd 5, n:o 9, p. 1. »Metod för kvantitativ bestämning av arsenik i organiska sekret och vävnader.»
- (2), Ibid. 1916—1917, bd 6, n:o 6, p. 1. »Den normala arsenikhalten i urin.»
- KNECKT und DEARDEN, The Lancet. 1901, p. 854. »The elimination of arsenic through the hair and its relation to arsenic poisoning.»
- KOSSA, Malys Jahresber. f. Tierchem. 1894, p. 279. »Giftspuren im Harn.»
- KÖTTER, Dissertation. Jena. 1914. »Untersuchungen über die Ausscheidung des Salvarsans im Urin bei intravenöser Injection konzentrierter Wasser- und Serumlösungen. Bemerkungen über den Einfluss der Diures auf die Salvarsanausscheidung.»
- KUNKEL, Zeitschr. f. physiolog. Chem. 1904, bd 44, p. 511. »Beiträge zur Frage des sogenannten normalen Arsens.»
- KYRLE, Mediz. klin. 1914, p. 368. »Über Arsenausscheidung im Harn nach einmaliger Einverleibung von 0.4 gr Altsalvarsan vor 3½ Jahren.»

- LASAREW, Deutsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1912, bd 45, p. 203.  
 »Wird das zu therapeutischen Zwecken in den Organismus eingeführte Quecksilber in die Cerebrospinalflüssigkeit abgeschieden.»
- LAUNOY und LEROUX, C.R. de la Soc. de biolog. 1902, t. 54, p. 1483. »Imperméabilité méningée au mercure aux cours du traitement hydrargyrique prolongé.»
- LERI, Ibid. 1902, t. 52, p. 869. »Des caractères du liquide cephalorachidien dans les méningites et en particulier de la non-perméabilité des méninges dans la meningite tuberculeuse.»
- LESSER, Vierteljahrshr. f. gerichtl. Mediz. 1897, bd 14, p. 287.  
 »Über die Verteilung einiger Gifte im menschlichen Körper.»
- LEWANDOWSKI, Zeitschr. f. klin. Mediz. 1900, bd 40, p. 480. »Zur Lehre von der Cerebrospinalflüssigkeit.»
- LEWITT, Deutsch. mediz. Wochenschr. 1916, p. 518. »Die Ausscheidung des Salvarsans nach intravenös Injektion konzentrierter Lösungen.»
- LIVON und BERNARD, C.R. des Seanc. de L'Academie des Scienc. 1878, t. 87, p. 218. »Sur la diffusion de l'acide salicylique dans l'economie animale.» (Présence dans liquide cephalorachidien.)
- LOCKEMANN und PAUCKE, Deutsch. mediz. Wochenschr. 1908, p. 1460. »Über den Nachweis und den Gang der Ausscheidung des Atoxyls im Harn.»
- LÖHLEIN, Münch. mediz. Wochenschr. 1911, p. 852. »Klinische und experimentelle Beobachtungen über das Verhalten des Salvarsans zur Hornhaut.»
- LOMHOLT, Dissertation. Kopenhagen. 1916. »Kvaegsølvets cirkulation i organismen.»
- LORENZ, Med. rec. 1912, p. 185. (Cit. nach Hall.)
- LUDWIG, Mediz. Jahrb. Wien. 1880, p. 467. (Cit. nach Petréu.)
- MACHON und STRYZOWSKI, Österr. chemisch. Zeit. 1904. (Cit. nach Rabow und Strzyzowski.)
- MAENÇON und BERGERET, C.R. des Seanc. de L'Academi des Scienc. 1874, t. 79, p. 118. »Recherche qualitative de l'arsenic dans les substance organiques et inorganiques.»
- MAGELHÂS, Congrès internat. de med. Lisbonne. 1906, t. 3, p. 304. (Cit. nach Rotky.)
- MALMEJAC und LIOUST, Journ. physiolog. et patholog. génér. 1918, t. 18, p. 685. »Jaunisse et ictère.»
- MATHIEU (1), C.R. de la Soc. de biolog. 1922, t. 86, p. 1029.  
 »Bilans d'élimination des arsénobenzènes par les voies intestinale et urinaire.»
- (2), Ibid. 1922, t. 87, p. 171. »Bilans d'élimination de l'arsenic des cacodylates par les voies intestinale et urinaire.»
- MAYERHOFER, Dissertation. Heidelberg. 1914. »Zur Kenntniss der Salvarsantherapie.»
- MEEK, Journ. comp. neurolog. and psycholog. 1907, vol. 17, p. 289. (Cit. nach Becht.)

- MEHRTEMS (1), California State Journ. 1918, vol. 16, p. 306. »The passage of drugs from blood serum to the spinal cord. (Cit. nach Corbus etc.)
- (2), The Journ. of Americ. medic. associat. 1921, vol. 76, p. 574. »Rectal injection of massive doses of Neo-arsphenamin.»
- MEHRTEMS und MC ARTHUR, Archiv of neurolog. and psychiatr. 1919, p. 369. »Therapy of neurosyphilis judged by arsenic penetration of meninges. (Cit. nach Corbus etc.)
- MERCURIEW, Russki Wratsch. 1912, n:o 23. (Ref. Schmidts Jahrbücher 1913, bd 31, p. 231.) »Arseniknachweis im Harn nach Anwendung des Salvarsans.»
- MESTREZAT et GAUJOUX (1), C.R. de la Soc. de biolog. 1909, t. 66, p. 424. »Présence de nitrates et de nitrites dans le liquide céphalorachidien. Perméabilité meningée aux nitrates.»
- (2), Idem. 1909, t. 66, p. 533. »Exagération de la perméabilité meningée aux nitrates. Diagnostic de la méningite tuberculeuse.»
- (3), Idem. 1909, t. 66, p. 637. »Exagération de la perméabilité meningée aux nitrates. Diagnostic de la méningite tuberculeuse.»
- (4), Idem. 1909, t. 66, p. 1089. »Analyses du liquide céphalorachidien dans la méningite tuberculeuse.»
- (5), Idem. 1909, t. 67, pp. 203 und 364. »Analyses du liquide céphalorachidien dans la méningite cerebrospinal ameningocoques.»
- MOLDAWAN, Zeitschr. f. Immunitätsforsch., bd 21. »Über die Wirkungsart des Atoxyls, Salvarsans und des menschlich. Serums bei der experimentellen Naganainfection.»
- MORISHIMA, Arch. internat. de pharmacod. et de therap. 1900, t. 7. (Cit. nach Ullmann.)
- MOSNY und MALLOIZEL, Revue de medec. von Landouzy et Lépine ausgegeben. 1907, pp. 505 und 659. »La méningite Saturnine.» (Cit. nach Hald.)
- MOUNERAT, C.R. des Seanc. de L'Academ. des Scienc. 1903, t. 136, p. 696. »De la distributions dans l'organisme et de l'élimination de l'arsenic medicamenteux à l'état de methylarsinat de soude.»
- MOUREL und MOURIQUAND, Lyon medic. 1913, t. 120, p. 315. (Cit. nach Petré 1.)
- MUCHA, Wiener klin. Wochenschr. 1911, pp. 963 und 1012. »Die Salvarsanbehandlung der Syphilis.»
- MYERS, Public health reports. 1919, vol. 34, p. 881. »Determination and distribution of arsenic in certain body fluids after injection of arsenobenzol, salvarsan and neosalvarsan.»
- NISHI, Beiträg. zur Patholog. und Therap. 1911, bd 2, p. 7. (Cit. nach Bang.)
- NONNE, Syphilis und Nervensystem. 4. Auf., p. 108. Berlin 1921.
- OBREGIA und CARNIOL (1), C.R. de la Soc. de biolog. 1915, t. 78, p. 468. »Sur l'élimination du neosalvarsan par la bile.»
- (2), Ibid. 1914, t. 77, p. 457. »Influence particulière du neosalvarsan sur la sécrétion salivaire.»



- OLMER und TIAN (1). C.R. de la Soc. de biol. 1908. 15 dec.  
 »Intoxication par l'acétate de thallium Présence du thallium dans le liquide cephalorachidien.»
- (2). Ibid. 1909. t. 66. p. 894. »Perméabilité des méninges normales au salicylat de lithium.»
- OREFICI. Ref. Jahrbuch f. Kinderheilkunde, bd 55, p. 115. Über den Übergang des Brom und Jod in die Cerebrospinalflüssigkeit.»
- OSBORNE, The Journ. of americ. medic. associat. 1921 vol. 76 p. 1384. »Iodin in the cerebrospinal fluid with special reference to iodid therapy .
- PETIT und GIRARD. Arch. d'anat. micr. 1902, t. 5, p. 213. (Cit. nach Becht.)
- PETRÉN (1), Svenska arsenikkommissionens betänkande. Lund 1919, bil. V. »Kliniska studier över den från bostäder eller husgeråd stammande arsenikförgiftningens etiologie och sjukdomsbild.»
- (2). Hygiea. Stockholm 1913. p. 321. »Några ord om diagnosen och terapien vid Ulcus Ventriculi.»
- (3). Lärobok i intern medicin. Köpenhamn. 1916, 2: 1, p. 26. »De organiska nervsjukdomarna.»
- PLAUT, Deutsch. med. Wochenschr. 1910, p. 2237. »Technische und biolog. Erfahrungen mit 606.»
- POMARET, Medecine. Paris. (Ref.: The Journ. of americ. medic. assoc. 1921. vol. 76. p. 143.) »Elimination of Arsphenamins.»
- PUTNAM (1), Boston medic. and surgic. journal. 1890, vol. 1, p. 422. (Cit. nach Bloemendahl.)
- (2). Ibid., vol. 124, p. 623. »The character of the evidence as to the injuriousness of arsenic as a domestic poisoning.»
- RABOW und STRYZOWSKI, Therapeut. Monatsheft. 1908, p. 197. »Geht bei Atoxylbehandlung Arsen in den Haaren über?»
- RABUTEAU, C.R. de la Soc. de biol. 1882, p. 491. »Recherches sur les effets et le mode d'élimination de l'acid cacodylique ordinaire ou acid dimethylarsenique.»
- RAMBERG, Svenska arsenikkommissionens betänkande. Lund 1919, bil. II. »Arsenikundersökningar vid Svenska kemiska stationer, kontrollanstalter und apotek under åren 1907—1914.»
- RAMBERG und SJÖSTRÖM (1), Ibid., bil. VIII. »En metod för bestämning av varuprovs arsenikhalt.»
- (2). Ibid., bil. IX. »Bestämning av minimala arsenikkvantiteter.»
- RAMBERG und SMITH. Ibid., bil. VI. »Utvecklingen av metodiken för isolering av arsenik ur organiskt material samt för bestämning av små arsenikkvantiteter.»
- RAUBITSCH, Zeitschr. f. Heilkund. Abteil. Pathol. Anat. 1905, bd 26, p. 219. »Zur Histologie des Plexus Chorioideus bei den acuten Meningitiden.»
- RAVAUT, La Presse medical. 1912. »Les reactions nerveuses tardives, observé chez certains syphilitiques traitées par le salvarsan et la meningovascularite syphilitique.»

- RAYMOND und SICARD, *Revue neurolog.* 1902, p. 467. »De liquide céphalorachidiens dans un cas d'hydrargyrie chronique.«
- REDLICH, PÖTZL und HESS, *Zeitschr. f. die ges. Neurolog. und Psychiatr.* 1910, bd 2, p. 715. »Untersuchungen über das Verhalten des Liquor cerebrospinalis bei der Epilepsie.«
- REICHMANN, *Deutsch. Zeitschr. f. Nervenheilk.* 1911, bd 42, p. 1. »Zur Physiolog. und Patholog. des Liquor cerebrospinalis.«
- RICHTER, *Vierteljahrschr. f. gerichtl. Mediz.* 1898, bd 15, p. 409. »Untersuchung des Harnes gesunder Personen auf Arsen.«
- RIEBES, *Arch. f. Dermat. und Syphilis.* 1913, bd 118, p. 757. »Über die Verarbeitung des Salvarsans und Neosalvarsans im Organismus.«
- RITTER, *Rev. Méd. de l'Est.* 1878, t. 9, p. 257. (Cit. nach Petrény 1.)
- ROOS, *Zeitschr. f. Immunitätsforsch.* 1912, bd 15, p. 487. »Über die Einwirkung von Salvarsan auf Milzbrandbazillen.«
- ROTHFELD und SCHILLING-SIENGALIEWICZ, *Neurolog. Zentralbl.* 1914, p. 803. »Experimentelle Untersuchungen über das Verhalten des Liquor cerebrospinalis bei Kohlenoxyd-, Arsen und Bleivergiftungen.«
- ROTKY, *Zeitschr. f. klin. Mediz.* 1912, bd 75, p. 494. »Untersuchungen über die Durchlässigkeit der Meningen für chemische Stoffe.«
- SACCONE, *La Riforma medic.* 1912, bd 28, p. 319. »Sulla eliminazione sul potere tossica del diossidiamidoarsenobenzolo.«
- SALKÓWSKI, *Biochemisch. Zeitschr.* 1908, bd 13, p. 321. »Über das Verhalten des arsenparanucleinsäuren Eisens und der arsenigen Säure im Organismus.«
- SCHÄFER, *Wiener Sitzungsberichte.* 1860. (Cit. nach Haussmann.)
- SCHERBATSCHOFF, *Vierteljahrschr. f. ger. Mediz.* 1900, bd 19—20, p. 233. »Über die Dauer der Ausscheidung des Arsens in gerichtl. chemisch. Beziehung.«
- SCHIFF, *Wiener klin. Wochenschr.* 1898, p. 537. »Über die Ablagerung von Arsen in den Haaren.«
- SCHILD, *Dermatolog. Zeitschr.* 1903, bd 10, h. 1.
- SCHILLING und NAUMANN, *Arch. f. Schiffs- und Tropenhygien.* 1912 bd. 16, p. 101. »Über die Verteilung des Arsens im tierischen Organismus.«
- SCHLÄPFER, *Ziegler's Beiträge.* 1905, p. 101. (Supplement.) »Über den Bau und die Function der Epithelzellen des Plexus Choriodeus in Beziehung zur Granularlehre und mit besonderer Berücksichtigung der vitalen Färbemethoden.«
- SCHMIDT, *Klinisch. Wochenschr.* 1923, p. 352. »Neue Beobachtungen über die Reaktionsenergie organischer Arsen- und Antimonverbindungen in Beziehung zu ihrer verschiedene biologischer Wirkung.«
- SCHMIDT und CHOMSE, *Mollschotts Untersuchungen zur Naturlehre,* bd 6, p. 122. (Cit. nach Heffter 2 und Schulz 1.)
- SCHOLZ, *Berlin. klin. Wochenschr.* 1899, p. 913. »Über den Nachweis von Arsenik auf biolog. Wege.«

- SCHÖNFELD (1). Arch. f. Dermatolog. und Syphilis. 1919, bd 127, p. 415. »Die Untersuchung der Rückenmarkflüssigkeit, ihre Methoden und ihre Ergebnisse mit besonderer Berücksichtigung der Syphilis.»
- (2). Ibid. 1921, bd 132, p. 162. »Versuche am Lebenden über den Übergang von Farbstoffen aus dem Blute in die Rückenmarkflüssigkeit und über den Übergang von Arzneimitteln aus der Rückenmarkflüssigkeit in das Blut nebst Bemerkungen über die intralumbale Salvarsanbehandlung.»
- SCHREUSS und HOLLENDER. Klin. Wochenschr., 1922 p. 2059. »Wie lange und in welcher Konzentration verbleibt Salvarsan im menschlichen Blut.»
- SCHULZ (1). Arch. f. experiment. Pathol. und Pharmacol. 1879, bd 11, p. 131. »Untersuchung über Arsenverbindungen.»
- (2). Ibid. 1881, bd 13, p. 256. »Weiterer Beitrag zur Theorie der Arsenwirkung.»
- (3). Ibid. 1882, bd 15, p. 322. »Vierte Abhandlung zur Theorie der Arsenwirkung.»
- SCHULZE. Nothnagels Handbuch, bd 9, Teil 3, 1:ster Hälft. »Die Krankheiten der Hirnhäute und die Hydrozephalie.»
- SEGALE. Zeitschr. f. Physiolog. Chemie. 1904, bd 42, p. 175. »Untersuchungen über das Vorhandensein von Arsen in den normalen Geweben vermittelst der biologische Methode.»
- SEVERI (1). Annal. di chem. e di farmaz. 1893, bd 18, p. 33. »Ricerche sul tempo d'eliminazione dell' arsenico dall'organismo.» (Ref. Mahlys Jahresber. 1893, bd 23, p. 104.)
- (2). La Riform. medic. 1893, bd 9, p. 386 und 389. (Cit. nach Binz und Laar.)
- SHATTUCH. Medic. News. 1893, p. 589. (Cit. nach Bloemendahl 1.)
- SICARD (1). Thèse de Paris. 1900. »Les injections sousarachnoidennes et le liquide céphalorachidien.»
- (2). C.R. de la Soc. de biolog. 1902, t. 54, p. 1536. »Examen de la perméabilité meningée.»
- (3). Collect. Léauté. 1902, p. 124. »Le liquide céphalo rachidien.» (Cit. nach Stern und Gautier.)
- SICARD und BLOCH. C.R. de la Soc. de biolog. 1910, t. 69, p. 624. »Perméabilité meningée a l'arsenobenzol.»
- SICARD und BREÇY. Soc. med. des Hôpitaux. 1902. Avril. (Cit. nach Cruchet 1.)
- SKOLOSUBOFF. Archiv. physiolog. normal. et patholog. 1875, ser. 3, t. 2, p. 653. (Cit. nach Petré 1.)
- SPIETHOFF. Mediz. klin. 1914, p. 584. »Experimentelle und klinische Untersuchungen mit Salvarsanserumlösungen.»
- STERN. Deutsch. mediz. Wochenschr. 1916, p. 416. »Über die Ausscheidung des Salvarsans nach intravenöser Injection konzentrierter Lösungen.»
- STERN und GAUTIER. Archiv. internat. de physiolog. 1922, t. 17, p. 138. »Recherches sur le Liquide Céphalo-rachidien.»

- STÜHMER (1), Arch. f. Dermatolog. und Syphil. 1914, bd 120, p. 589. »Zur Topographie des Salvarsans und Neosalvarsans.«  
 — (2), Münch. mediz. Wochenschr. 1914, p. 745. »Salvarsan-serum.«
- STÜMPKE und SIEGFRIED, Deutsch. mediz. Wochenschr. 1911, p. 1793.  
 »Über das Verhalten des Salvarsans im Organismus.«
- STURZBERG, Deutsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1911, bd 42, p. 325.  
 »Ein Beitrag zur Kenntniss der Zerebrospinalflüssigkeit.«
- SUBSOL, Thèse de Paris. 1903. »Essai sur l'étude du liquide céphalo-rachidien dans l'épilepsie essentielle.«
- SWIFT und ELLIS, Journ. of exper. medic., vol. 18, p. 435. (Cit. nach Boecker.)
- TACHAU, Arch. f. exper. Patholog. und Therap. 1911, bd 66, p. 334.  
 »Über den Übergang von Arzneimitteln in den Schweiß.«
- TAEGE, Münch. mediz. Wochenschr. 1910, p. 1725. »Erfolgreiche Behandlung eines syphilitischen Säuglings durch Behandlung seiner stillenden Mutter mit '606'.«
- THIEMICH, Monatsschrift f. Geburt. und Gynäkolog. 1899, bd 10, p. 505. »Über die Ausscheidung von Arzneimitteln durch die Milch bei stillenden Frauen.«
- THOMSEN, Chem. report. 1907, p. 449. (Cit. nach Bloemendahl 1.)
- TINEL und LEROID, C.R. de la Soc. de biolog. 1913, bd 74, p. 1073.  
 »Recherches sur la perméabilité à l'arsenic des meninges normales et pathologiques.«
- TREUPEL, Dermatolog. Zeitschr. 1915, bd 22, p. 82. »Untersuchungen über das Verweilen des Salvarsans in der Blutbahn.«
- UHLENHUT, HÜBNER und WOITHE, Arbeiten aus dem Kaiserlich. Gesundheitsamt. 1908, bd 37. (Cit. nach Riebes.)
- ULLMANN, Arch. f. Dermat. und Syphilis. 1913, bd 114, p. 511.  
 »Über die Ausscheidungswerte und Speichungsverhältnisse nach Einfuhr von Salvarsan in den menschlichen Organismus.«
- UNDERHILL, The journ. of the biologic. chemistr. 1914, vol. 19, p. 513.  
 »The distribution of arsenic in a human body.«
- USENER, Zeitschr. f. Kinderheilkunde. Origin. 1913, bd 8, p. 11.  
 »Über die Verteilungs- und Ausscheidungsverhältnisse des Urotropins.«
- VERNES und BLOCH, C.R. de la Soc. de biolog. 1913, bd 75, p. 319.  
 »Les lymphocytes du liquide céphalo-rachidien normal.«
- VITALI, Bolletin. chimic.-pharmaceut. Mailand. 1893, p. 136, und 1896, p. 33. (Cit. nach Binz 2.)
- VITEMAN, Thèse de Paris. 1906. »Le régime déchloruré dans l'épilepsie.«
- WALTER, Zeitschr. f. die ges. Neurolog. und Psych. Orig. 1919, bd 47, p. 380. »Untersuchungen über die Permeabilität der Meningen.«
- WEBSTER, Analyst. 1916, vol. 41, p. 231. »Excretion and secretion of salvarsan and neosalvarsan.« (Ref.: Chemisch. Zentralbl. 1917, p. 231.)

- WECHSELMANN, Berlin. klin. Wochenschr. 1912, p. 688. »Über die Wirkung des Salvarsans auf die Cerebrospinalflüssigkeit.«
- WEED und CUSHING, The americ. journ. of physiolog. 1915, vol. 36, p. 77. »Studies on cerebrospinal fluid.«
- WEINREICH, Monatschr. f. Kinderheilk. 1912, bd 11, p. 38. »Beitrag zur Kenntniss der Urotropin-Sekretion und Resorption im Liquor cerebrospinalis und die Bedeutung derselben für die Hydrocephalusfrage.«
- WEISS und RAIZISS, Arch. of intern. medic. 1922, vol. 30, p. 85. »The elimination of arsenic in the urine of syphilitic patients after intravenous injection of arsphenamin.«
- WELANDER, Arch. f. Dermat. und Syphilis, 1908, bd 89, p. 31. »Zur Frage der Behandlung der Syphilis mit Atoxyl.«
- WIDAL, SICARD und MONOD, C.R. de la Soc. de biolog. 1900, t. 52, p. 901. »Perméabilité meningée a l'iodure de potassium au cours de la méningite tuberculeuse.«
- WIESER, Dissertation. Würzburg. 1903. »Über die sogenannten natürlichen Arsenik.«
- WILCOX und WEBSTER, The Brit. medic. journal. 1916, p. 473. »The toxicology of salvarsan.«
- YOUNG, The biochemic. journ. 1915, vol. 9, p. 479. »The fixation of salvarsan and neosalvarsan by blood after intravenous injection.«
- ZEYNEK, Centralbl. f. Physiolog. 1901, bd 15, p. 405. »Über die Bindung des von der menschlichen Leber nach Arseneinnahme festgestellten Arsens.«
- ZIEMKE, Apothekerzeitung. 1902, bd 17. (Cit. nach Bloemendahl.)
- ZIMMERN, Münch. mediz. Wochenschr. 1913, p. 1087. »Infusion oder Injection des Salvarsans.«
-



(FROM THE PHYSIOLOGICAL INSTITUTE, UNIVERSITY  
OF CHRISTIANIA)

## STUDIES ON THE PHYSIOLOGY OF THE PARATHYROIDS

---

### Berichtigungen.

Seite	63	18te	Zeile	von	unten	lies:	»wie auf Seite 77 erwähnt wird»
»	76	5te	»	»	»	»	»Fig. 1 S. 70.»
»	78	2te	»	»	oben	»	» $\pm 0.002$ » statt » $\pm 0.0002$ »
»	105	11te	»	»	unten	»	»Seite 168» » »000»
»	108	7te	»	»	oben	»	»96 u. 97» » »97 u. 99».
»	130	8te	»	»	»	»	»und im Falle 62 nicht am dritten Tage».
»	151	12te	»	»	»	»	»von Blei nicht nachweisen».
»	198	21te	»	»	»	»	»51» statt »57».
»	206	6te	»	»	»	»	»191» » »000».
»	224	8te	»	»	unten	»	»Siehe Seite 154».

- WECHSELMANN, Berlin. klin. Wochenschr. 1912, p. 688. »Über die Wirkung des Salvarsans auf die Cerebrospinalflüssigkeit.»
- WEED und CUSHING, The americ. journ. of physiolog. 1915, vol. 36, p. 77. »Studies on cerebrospinal fluid.»
- WEINREICH, Monatschr. f. Kinderheilk. 1912, bd 11, p. 38. »Beitrag zur Kenntniss der Urotropin-Sekretion und Resorption im Liquor cerebrospinalis und die Bedeutung derselben für die Hydrocephalusfrage.»
- WEISS und RAIZISS, Arch. of intern. medic. 1922, vol. 30, p. 85. »The elimination of arsenic in the urine of syphilitic patients after intravenous injection of arsphenamin.»
- WELANDER, Arch. f. Dermat. und Syphilis, 1908, bd 89, p. 31. »Zur Frage der Behandlung der Syphilis mit Atoxyl.»
- WIDAL, SICARD und MONOD, C.R. de la Soc. de biolog. 1900, t. 52, p. 901. »Perméabilité meningée a l'iodure de potassium au cours de la méningite tuberculeuse.»
- WIESER, Dissertation. Würzburg. 1903. »Über die sogenannten

(FROM THE PHYSIOLOGICAL INSTITUTE, UNIVERSITY  
OF CHRISTIANIA)

STUDIES ON THE PHYSIOLOGY  
OF THE PARATHYROIDS

BY

HARALD A. SALVESEN, M. D.

1923

---

INTELLIGENCER PRINTING COMPANY  
LANCASTER, PENNSYLVANIA



## PREFACE.

These studies have been performed at the Physiological Institute of the University of Christiania between January 1920 and December 1922.

The author wishes to express his most sincere thanks to the Chief of the Institute, Dr. Med. S. Torup, who placed all the facilities of the laboratories at the author's disposal, always showed his kind attention to the work and whose valuable help in performing the operations secured the successful outcome of the experiments.

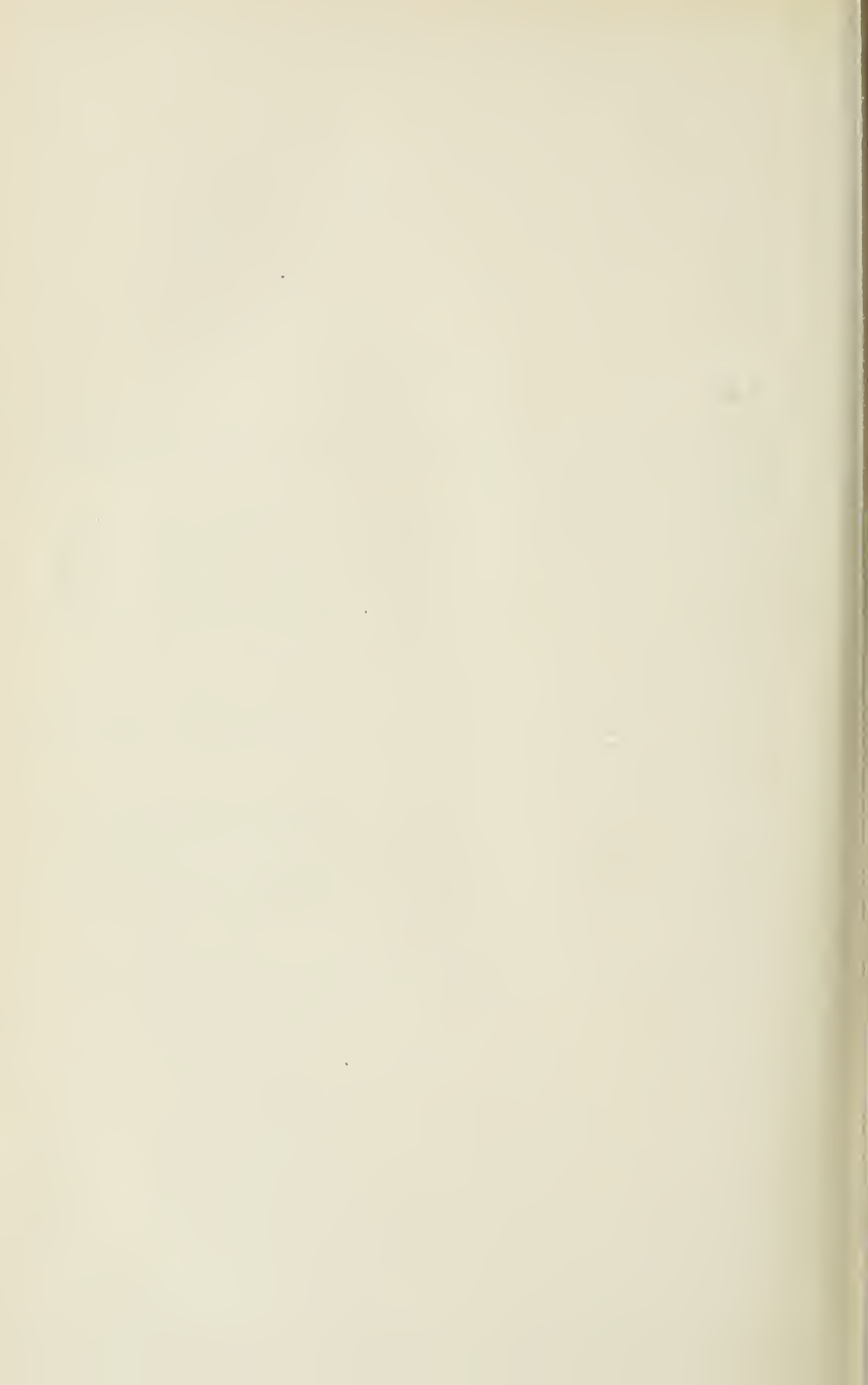
These studies were aided by a grant from the Wright fund and the Freia Chocoladefabrik's fund for medical research of the University of Christiania.

A preliminary report was given in a paper read before the Society for Experimental Biology and Medicine in New York, January 17, 1923, (see Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1922-23, 20, 204), and in a paper entitled "The Function of the Parathyroids," published in J. Biol. Chem., 1923, 56, 443.

*p. t.* New York, August, 1923.

Harald A. Salvesen.





# STUDIES ON THE PHYSIOLOGY OF THE PARATHYROIDS.

BY HARALD A. SALVESEN, M. D.

(From the Physiological Institute (Professor Dr. S. Torup) of the University of  
Christiania, Christiania, Norway.)

## CONTENTS.

### INTRODUCTION.

REVIEW OF PREVIOUS WORK.....	5
I. The Relation of the Parathyroids to Metabolism.....	6
A. Relation to Protein Metabolism.....	6
B.       "       " Carbohydrate Metabolism.....	9
C.       "       " Fat Metabolism.....	9
D.       "       " Mineral Metabolism.....	10
E. The Relation of the Diet to the Symptoms of Parathyroid In- sufficiency.....	14
II. Summary.....	14

PLAN FOR PRESENT WORK.....	15
----------------------------	----

### EXPERIMENTAL.

METHODS.....	17
I. Technique of Operation.....	17
II. Chemical Methods.....	18
NORMAL VALUES OF CERTAIN BLOOD CONSTITUENTS.....	20
PARTIAL PARATHYROIDECTOMY.....	21
I. Abstract of Protocols; Chemical Findings.....	21
II. Control: The Effect of Anesthetics and Experimental Acidosis on the Alkali Reserve and Blood Calcium.....	32
COMPLETE PARATHYROIDECTOMY.....	33
I. <i>Acute Tetany</i> .....	34
A. The Clinical Symptoms.....	34
B. Abstracts of Protocols; Chemical Findings.....	34
C. The Intravenous Calcium Administration in Acute Tetanic Dogs.....	47
1. The Effect on the Clinical Symptoms.....	47
2. The Fate of Intravenously Injected Calcium Chloride in Parathyroidectomized Dogs.....	49
II. <i>Latent Tetany</i> .....	57
A. The Preservation of Completely Parathyroidectomized Dogs and the Production of Latent Tetany.....	57
B. The Relation of the Diet to Tetany Production in Latent Tetanic Dogs.....	64

1. Meat Diet versus Milk Diet .....	65
2. Has Meat Diet a Specific Tetany Producing Effect, or Is it the Withdrawal of Milk that is Responsible for the Symptoms? .....	69
3. Why Milk Prevents Tetany .....	69
(a) Artificial Milk .....	69
(b) Boiled Milk .....	71
(c) Calcium poor Milk .....	72
C. Calcium Administration in Latent Tetanic Dogs and its Relation to the Symptoms and to the Blood Calcium .....	77
1. Intravenous Administration .....	77
2. Oral Administration .....	80
3. Calcium Administration in Dogs with Advanced Symptoms of Parathyroid Insufficiency .....	85
D. The Relation of Calcium and Phosphates in the Blood to the Clinical Symptoms in Latent Tetanic Dogs .....	90
E. The Protein Metabolism .....	94
F. The Carbohydrate Metabolism .....	97
1. The Blood Sugar .....	97
2. Spontaneous Glycosuria .....	97
3. Glucose Tolerance Tests .....	98
(a) Glucose Tolerance Tests in Dog 2 .....	98
(b) Glucose Tolerance Tests in Dog 12 .....	110
(c) The Effect of Glucose Feeding on the Phosphate Content of Serum .....	117
(d) Summary .....	119
EXPERIMENTS ON GUANIDIN ACTION .....	119

## DISCUSSION.

Calcium Deficiency as the Cause of the Symptoms of Parathyroid Insufficiency .....	123
The Calcium Deficiency Theory in Relation to the Present Knowledge of Ion action .....	128
The Pathological Effects of Calcium Deficiency as Indicated by the Present and Previous Experiments .....	133
Causes of Tetany .....	135
The Mechanism of the Production of Calcium Deficiency in Parathyroid Insufficiency .....	136
The Function of the Parathyroids .....	139
The Possibility of Life Without the Parathyroids .....	142
The Relation of the Parathyroids to Pathology .....	145
GENERAL SUMMARY .....	147
CONCLUSIONS .....	152
BIBLIOGRAPHY .....	153

## INTRODUCTION

### REVIEW OF PREVIOUS WORK.

Though the parathyroids were discovered more than forty years ago (Sandström, 1880), the question of their function is still unsettled. It was an early experience that the parathyroids are *vital* organs and that their complete removal causes death in the course of a few days. The clinical picture of parathyroid insufficiency is entirely dominated by neuromuscular symptoms: convulsions, often of a very violent character, the so-called *tetania parathyreopriva*. The symptoms of the partial removal of the parathyroids may be absent or temporary; very often, however, they have a chronic character which includes trophic disturbances as well as the dominant symptoms of convulsions and increased irritability.

The specificity of the function of the parathyroids has been contested. Gley (1892), who rediscovered the glands, as the communication of Sandström had remained unnoticed, maintained that they are embryonic thyroid tissue which normally has no function, but comes into action only after the removal of the thyroids. It seems to have been proved, however, that the thyroid and parathyroids are glands with different functions, as first maintained by Vassale and Generali (1896) and Moussu (1893, 1897), and later by Biedl (1901); the work of Tanberg (1912) seems to have settled the question, that the parathyroids perform a specific function.

The violence and the character of the symptoms of animals deprived of their parathyroids suggest an intoxication, and the favorite theory has always been that the parathyroids are detoxicating organs which normally destroy a poison formed during the activity of the organism, and that when the glands are removed this poison accumulates and causes the symptoms of parathyroid insufficiency. Vassale and Generali (1900) thought these toxic substances are formed by the activity of the thyroids, as they found that the complete removal of both

the thyroids and the parathyroids gave less violent symptoms than the isolated parathyroidectomy. Uhlenhuth (1918) looked to the thymus as the toxin producing organ, a theory which seems to be contradicted by the work of Honeyman (1919). Blums' (1900) idea was that the toxic substances are formed in the intestines.

The doctrine of a specific tetany-producing poison which is destroyed by the parathyroids is still predominant; but the opinions of the nature and origin of this poison have differed widely. The trophic disturbances, which accompany the more chronic forms of tetany, directed the attention of investigators to the metabolism, and the supposed tetany poison has been searched for among the products of protein metabolism. A short review of what is known of the relation of the parathyroids to metabolism will show the different theories of the cause of tetany and of the function of the parathyroids. It will be seen that other theories, besides the poison theory, have arisen, but they have been abandoned again, and at the present time almost all investigators agree on the point that the symptoms of parathyroid insufficiency cannot be explained without assuming the accumulation of toxic substances in the body fluids and the tissues.

### *I. The Relation of the Parathyroids to Metabolism.*

*A. Relation to Protein Metabolism.*—The earlier literature concerning this question has been reviewed by Greenwald (1911). It seems to be a fact that following parathyroidectomy there is an increased excretion of nitrogen and an increased output of ammonia, both absolutely and relatively (Roos, Coronedi and Luzzato, Underhill and Saiki, MacCallum and Voegtlin, Berkeley and Beebe, Frouin, Greenwald (1911), Cooke, Morel (1911)). It was further shown by Greenwald (1911) that the increased nitrogen excretion only takes place after the convulsions have started. He also found an increased excretion of purin bodies, "undetermined nitrogen" and creatin. The increased ammonia output was interpreted by MacCallum and Voegtlin as indicating an acidosis, and this "acidose



parathyreoprive" was also emphasized by Morel (1911). Several authors have demonstrated an increase in the ammonia content of the blood (MacCallum and Voegtlin, Carlson and Jacobson (1910), Morel (1911)), and Carlson and Jacobson (1910) considered all the symptoms as being due to ammonia poisoning; others, however, have failed to demonstrate this increase in the ammonia content of the blood (Albertoni, Greenwald (1911)), and Carlson and Jacobson later (1911) abandoned their theory as they found normal ammonia values in the blood when they employed improved methods for the determination. Kendall, however, without further experimental evidence, formed the theory that the thyroids catalyze the deaminization of the amino-acids, and the parathyroids in turn catalyze the formation of urea from ammonia. Iversen has shown that the ammonia content of the blood in rats has to be raised to 8 mg. of nitrogen per 100 cc. in order to produce convulsions, which confirms the work of Biedl and Winterberg.

Wilson and his coworkers (1915) made a careful study of the ammonia excretion in parathyroidectomized dogs, and found that the ammonia output is diminished at first, but later increases when the convulsions start. As ammonia excretion depends upon the amount of acid which has to be excreted by the kidney, the authors concluded that a condition of alkalosis develops following the removal of the parathyroids, which is relieved by a condition of acidosis caused by acid formation during the convulsions. They could also demonstrate these conditions of alkalosis and acidosis in the blood. That increased acid formation really takes place during the convulsions, was demonstrated by Cooke (1911), who found lactic acid in the urine during tetany.

These changes in nitrogen metabolism cannot be regarded as specific; but in 1912 Koch made a discovery, which has given rise to extensive investigations to determine "the tetany poison." He found in parathyroidectomized dogs an increased excretion of toxic bases, and among these the convulsive poisons guanidin and methylguanidin. The question of the significance of these

substances was investigated by Noël Paton and his coworkers (1916). These authors found no evidence that either histamin (suggested by Biedl) or ammonia is the toxic agent. In their experiments with these two substances they obtained no symptoms like those of tetanic dogs. They studied the effect of parathyroidectomy upon the relation of the neuromuscular system to the galvanic current and the parts of the nervous system involved, and showed (a) that guanidin and methylguanidin produce the same nervous phenomena, controlled in the same way as those of parathyroidectomized animals; (b) that there is a marked increase in guanidin content of the blood and output in the urine in parathyroidectomized animals and in infants with tetany (Burns and Sharpe); (c) that the same changes in nitrogen metabolism are found after parathyroidectomy as after subcutaneous injections of guanidin salts (Burns). Noël Paton and Findlay (1916, b) concluded that the symptoms of *tetania parathyreopriva* are not primarily due to a lowering of any body constituents, e. g., calcium ions. They drew the following general conclusions from the experiments: The parathyroids regulate the metabolism of guanidin in the body. By doing so they probably exercise a controlling influence on the tone of the muscles.

Sharpe (1920) later found that the excretion of guanidin through the feces of healthy children is about 0.0 gm.; in four tetanic children an average of 0.018 gm. per day. Watanabe (1918) examined the metabolism in rabbits that were given a sublethal dose of guanidin chloride. The symptoms appeared so early that it was chiefly the metabolism in the convulsive period that he was able to examine. He found changes in nitrogen metabolism resembling those found in parathyroidectomized animals, and changes in blood sugar and mineral metabolism which have been regarded as characteristic of the parathyroidectomized state and will be discussed later. As a whole, his results form a good support for Noël Paton and Findlay's theory on the cause of tetany.

*B. Relation to Carbohydrate Metabolism.*—The function of the parathyroids is also supposed to be related to carbohydrate metabolism. Spontaneous glycosuria is described following thyroparathyroidectomy (Falkenberg (1891), Hirsch (1906 and 1909)), while other authors failed to demonstrate this symptom (MacCallum and Voegtlin (1909), Albertoni). Morel (1912) found it in 40 per cent of his dogs. A lowered tolerance for glucose administered orally or subcutaneously was demonstrated by Hirsch (a, b) and by Underhill and Saiki in thyroidectomized dogs. Eppinger, Falta and Rudinger pointed out that this was due to the removal of the parathyroids, which also was proved by the work of Underhill and Hilditch. Hirsch (b) found that glucose tolerance was lowered only when tetany was fully developed. Marine also found a lowering of the glucose tolerance after parathyroidectomy; calcium administration did not seem to modify the altered carbohydrate metabolism. Stoland found normal tolerance after intravenous administration of glucose.

Underhill and Blatherwick (1914, a, b) found that thyroparathyroidectomy produces hypoglycemia in dogs, and that the blood sugar may be reduced to zero. This hypoglycemia occurs before tetany appears. By the injection of calcium lactate the blood sugar may be restored to the normal level again, and at the same time the tetanic symptoms cease. They were also able to demonstrate that glycogen disappears entirely from the liver during tetany. Watanabe (a) in his previously mentioned experiments produced hypoglycemia in rabbits by injecting a sublethal dose of guanidin chloride; this hypoglycemia appeared 7 to 8 hours after the injection and was preceded by an hyperglycemia; that guanidin also produces hypoglycemia is a further support for the theory of Noël Paton and Findlay that guanidin is the toxic agent in *tetania parathyreopriva*.

*C. Relation to Fat Metabolism.*—Fat metabolism has never been examined in parathyroidectomized animals, except that Tanberg found a lipemia in some of his chronic tetanic cats.

*D. Relation to Mineral Metabolism.*—Changes in the calcium and phosphorus metabolism and the acid-base equilibrium have been demonstrated following parathyroidectomy.

*1. Calcium.*—MacCallum and Voegtlin in 1909 showed the striking effect of intravenous injections of calcium salts on the convulsions of parathyroidectomized dogs; the convulsions disappeared and a completely normal condition seemed to be reestablished for a while. Also subcutaneous and oral administration of calcium salts had good effect, although it came a little slower. They also demonstrated a lowered calcium content of the tissues and body fluids, especially of the blood, the calcium content of which might go down to 50 per cent of the normal value. There was a distinct increase in calcium excretion through urine and feces. They further demonstrated the typical signs of an acidosis (increased excretion of acids and  $\text{NH}_3$ ) and suggested that the changes in the calcium content of the body might be due to the formation of an acid, although bicarbonate injection had no effect on the symptoms. In their first paper they conclude that the function of the parathyroids is to regulate the calcium exchange in the body and thereby to exert an influence upon the nerve cells. They considered all the symptoms due to calcium deficiency.

This conclusion was also supported by the experiments of Loeb (1899–1900) who showed the importance of the ions for the irritability of the muscles and especially the inhibitory effect of the calcium ions. Italian investigators have demonstrated the decrease in irritability produced by the application of calcium salts on cortex cerebri, and the increase produced by sodium oxalate, which precipitates calcium (Sabbatani, 1901). Erdheim (1906) described the peculiar changes in the teeth of parathyroidectomized rats, depending on insufficient calcification of the dentine; the teeth became fragile and very often broke off. Frouin (1909) succeeded in preserving thyro-parathyroidectomized dogs for months by feeding them calcium; this work does not seem to have attracted the attention it deserves. Morel (1909, 1910) demonstrated the rôle of the parathyroids in the osteo-

genesis. Subcutaneous injections of parathyroid extract in growing dogs accelerated the growth of the bones; the femura of these animals increased twice as much in thickness as those of the control animals, belonging to the same litter. This increase was independent of the calcium content of the food. In full grown animals there was no such effect. He also confirmed Canal's work, that parathyroidectomy retards the ossification of fractured bones, particularly in young animals. These observations are supported by Boez (1919), who found that minute amounts of dried horse parathyroid substance added to the diet of growing rabbits increase the calcium content of the bones (post mortem analysis). The parathyroids, according to Boez, increase the fixation of calcium in the bone tissue.

The conclusion of MacCallum and Voegtlin that the parathyroids control the calcium metabolism therefore seems to be in harmony with the experimental evidences. The following year, however, Voegtlin and MacCallum returned to the conception of toxic substances as the cause of the symptoms of parathyroid insufficiency, chiefly because Joseph and Meltzer have shown that the symptoms of tetany also could be checked by the intravenous administration of M/1 sodium chloride, which was contrary to what should be expected, according to the experiments of Loeb (a, b). And reports from other investigators agree upon the point that calcium administration fails to keep the animals alive, if complete parathyroidectomy is performed (Marine, 1914; Biedl, 1913, 1916). When it was learned that accessory parathyroids might be found outside the thyroid region, it was maintained that the permanent recovery of parathyroidectomized dogs, apparently due to calcium administration, as in Frouin's experiments, was due to functional hypertrophy of accessory glands (Marine).

2. *Phosphorus*.—Greenwald in his experiments on the metabolism of parathyroidectomized dogs (1911) demonstrated a marked decrease in phosphate excretion through the kidneys in the first days after the operation, without any corresponding increase in the excretion through the intestines. He later



(1913) showed that this retention is not due to retention of sodium or potassium, and he found an increase in the phosphorus content of the blood, due to increase of the acid-soluble fraction.

Considerable light seems to have been thrown on the question of the relation of the phosphates to the symptoms of parathyroid insufficiency and to the lowered calcium content of the blood by the work of Binger (1917). He produced typical tetanic symptoms by the intravenous injection of phosphates in dogs. He observed a decrease in serum calcium, the degree of which depended on the amount of phosphates injected; injection of 150 mg. of phosphate per kg. produced a decrease of the calcium from 10 mg. to 6 mg. per 100 cc. of serum; at this calcium level typical tetany occurred, provided neutral or alkaline phosphates were employed; if acid phosphates were injected no tetany appeared, although the serum calcium was lowered to the same extent. He concluded that the toxic symptoms (tetany) are caused by the phosphate ions in connection with the reaction of the solution; the tetanic condition is intimately connected with the decrease in serum calcium, but not dependent on this alone, as a similar decrease may occur in the case of acid phosphates without being accompanied by tetany.

3. *The Acid-Base Balance*.—Wilson, Stearns, and Janney (1915, a) found that the tetanic symptoms of parathyroidectomized dogs could be relieved for a time by the administration of acids per mouth or intravenously; they concluded from this that there might be a variation in the acid-base equilibrium in these dogs. Wilson, Stearns, and Thurlow (1915) were able to demonstrate that a condition of alkalosis develops after the removal of the parathyroids (measured by the dissociation constant of oxyhemoglobin, the alveolar  $\text{CO}_2$ , and the pH of the blood, determined colorimetrically); in this period a lowered excretion of acids and ammonia in the urine was found. They formed the theory that the tetanic convulsions serve to compensate the alkalotic condition by the production of lactic acid; during tetany the alkalosis disappeared and was followed by a

condition of acidosis with lowered pH of the blood and increased excretion of acid and ammonia in the urine. McCann (1918) confirmed this by finding a marked rise in the alkali reserve of the plasma during the first few days after parathyroidectomy; then tetany occurred and the alkali reserve dropped. Earlier investigators have also noticed that the urine turns alkaline in thyroidectomized animals (Laulanie, 1894; Underhill and Saiki, 1908).

There are many observations that bicarbonate administration may cause convulsions. Stadelmann showed this in 1889 in dogs, and Hansen (1912) observed convulsions in diabetic patients in coma to whom he administered large doses of bicarbonate intravenously. The same observations were made by Tileston (1917), Howland and Marriott (1918), and Harrop (1919). McCann also regarded gastric tetany as caused by alkalosis; after occlusion of the pylorus in dogs he observed a large increase in the alkali reserve before tetany occurred.

An interesting contribution to the question of tetany production is given by Collip and Backus, and Grant and Goldman, who, independent of each other, studied the effect of forced respiration (1920). Collip and Backus observed tetanic symptoms when the forced respiration had lasted for some time, and Grant and Goldman obtained tetany in all their experiments. The last named authors described carpo-pedal spasm, Chvostek's symptom, Trousseau's and Erb's signs, and in one of the experiments a tetanic convulsion occurred. Tetany is thought by these authors to be due to alkalosis produced by the loss of  $\text{CO}_2$ . Milroy (1914) was the first to show that the reaction of the blood actually is made more alkaline by increased pulmonary

ventilation. The  $\text{CO}_2$  is washed out and the ratio  $\frac{\text{CO}_2}{\text{NaHCO}_3}$ , which determines the  $\text{C}_H$  of the blood, is diminished. This results in a decreased excretion of acid and ammonia by the kidneys, and Grant and Goldman actually found an increase in the pH of the blood, determined colorimetrically. Grant and Goldman also showed that the symptoms really were caused

by the  $\text{CO}_2$  loss, as there were no symptoms when the loss of  $\text{CO}_2$  was prevented during the forced respiration.

*E. The Relation of Diet to the Symptoms of Parathyroid Insufficiency.*—It is an old experience that meat diet is harmful to thyroid- and parathyroidectomized animals and very often produces acute symptoms (Munk, 1888; Breisacher, 1890; Blum, 1900; Berkeley and Beebe, 1909; Morel, 1912; Marine, 1914; Noël Paton and Findlay, 1916). On the other hand, all investigators agree that milk is beneficial (Breisacher, Blum, Morel, 1912, Tanberg). Tanberg found that milk in chronic tetanic cats produced an improvement which lasted for some time after the milk feeding had ceased. According to Blum, milk diet prolongs the life after the operation for as long as 20 days; Morel found 17 days. An interesting observation was made by Almagia (1909), who found that complete removal of the thyroid apparatus may be performed without producing tetany in puppies who are sucking their mother; they increase in weight as long as there is enough milk. Parhon and Goldstein have made the same observation, likewise Morel (1912), whose puppies were free from tetany as long as they had milk from their mother; as soon as they were given bread and soup their life was endangered; meat killed them. Which substances in milk act as protectives against tetany, is not known.

## II. SUMMARY.

This short review will have shown that the removal of the parathyroids is followed by changes in the metabolism, which indicates that these organs somehow or other have a regulating influence on the metabolic processes. The primary cause of tetany is not known. Noël Paton and Findlay have shown that guanidin injections give symptoms resembling those of tetany; Binger has shown that phosphate solutions of the right alkalinity do the same. It is also beyond question that bicarbonate solution can produce the same symptoms, and further that blowing off of the  $\text{CO}_2$  by forced respiration produces typical symptoms of tetany; in both these conditions there is

a decrease in the hydrogen ion concentration of the blood. In Binger's experiments the blood calcium was decreased to the extent found in tetanic dogs; in the experiments of Grant and Goldman on forced respiration, the blood calcium remained normal. Tetany cannot be a pathognomonic symptom pointing to only one cause. It is interesting to notice that in tetany, due to removal of the parathyroids, high guanidin content of the blood, high phosphate and low calcium, and alkalosis are found; that is, all the conditions are found which the experimental investigations have shown as separate causes. Watanabe (1918, e) has tried to show that guanidin intoxication may cause rise in phosphate and decrease in calcium content of serum; these changes were, however, very inconstant; there was often no change at all, in other cases the decrease was very small, and in some instances even there was an increase. Watanabe's experiments give no explanation of the relation between guanidin poisoning and calcium decrease.

The question of the physiology of the parathyroids had reached this stage when the present work was started. The function of the parathyroids was supposed to be related to metabolism, and the prevailing theory was that the parathyroids destroy toxic substances which are responsible for the symptoms of parathyroidectomized animals. According to Noël Paton and Findlay these substances are guanidin bodies. The parathyroids were also supposed to be related to calcium metabolism, but the theory of MacCallum and Voegtlin was not upheld and calcium deficiency alone could not explain the symptoms. The experiments of Wilson and his coworkers point to a third function of the parathyroids, namely that they in some way are connected with the regulation of the acid-base equilibrium. The relation of the parathyroids to carbohydrate metabolism is not explained by any of these theories.

#### PLAN FOR PRESENT WORK.

The earlier investigations on the metabolism in parathyroidectomized animals have almost entirely been centered upon

the acute period of tetany following the removal of the glands. No studies have been made of the changes in the blood chemistry and the metabolism of animals suffering from the more chronic form of parathyroid insufficiency: the chronic tetany or the latent tetany of partially ectomized animals. Such a condition would seem to be more useful for the study of the changes in metabolism than in acute condition with the violent symptoms, in which secondary changes may confuse the study of the primary disturbances. A condition of latent tetany, as described by Vassale (see p. 57) would be still more useful; a study of the factors (diet, exercise) which are able to produce symptoms and their influence on the intermediary metabolism would probably give valuable information about the etiology of tetany.

It was planned to study the blood chemistry and to some extent the nitrogen and carbohydrate metabolism in animals from whom three glands had been removed. If no clinical symptoms or characteristic blood changes were produced, the remaining gland was removed. As our knowledge concerning the blood chemistry of the acute stage is still defective, it was also planned to perform complete parathyroidectomy on a certain number of animals, and also to try to preserve them by calcium treatment. Other problems, of which solutions were attempted, will present themselves in the different chapters.

*Animals* —Dogs, not too small, were employed as the work would necessitate frequent blood examinations, and a posthemorrhagic anemia would complicate the results. Dogs employed over a longer period were given iron albuminate in their food in the periods when they were not used for experiment.



## EXPERIMENTAL.

### METHODS.

#### *I. Technique of Operation.*

All the operations were performed in ether-chloroform (equal parts) anesthesia; in some cases morphine (from 0.02 to 0.04 gm.) was given 1 hour before. After an incision had been made in the middle line of the thyroid region, the trachea and cartilago thyroidea were exposed by blunt dissection; the two thyroid lobes were then mobilized and inspected. In the case of partial parathyroidectomy one lobe of the thyroid containing two parathyroids was extirpated after ligation of the vessels at the poles. The external parathyroid on the other side was then removed; thus half the thyroid and one parathyroid were left. In the case of complete removal, which was done mostly in dogs that had previously been partially ectomized, a part of the remaining thyroid lobe containing the fourth parathyroid was extirpated. Very often this fourth gland could be seen if a strong electric light was placed behind the lobe of the thyroid; usually the lower one third of the thyroid was removed. In some of the later dogs complete parathyroidectomy was performed in one operation; this was accomplished by removal of the two external parathyroids and the middle one third of the thyroid lobes. This proved to contain the internal gland in the cases where this technique was used, and seems to be by far the best method for complete parathyroidectomy. None of the surviving dogs showed any signs of *cachexia thyreopriva*. The number of parathyroids removed was always controlled by microscopic examination. In the first operations the wound was closed by separate sewing of muscles, fascia, and skin. Abscesses very often occurred. When the sewing of the muscles was omitted all the wounds healed *per primam*. A bandage was applied during the first three days to prevent the dogs from scratching the wound.

## II. Chemical Methods.

Determinations of blood sugar, alkali reserve of plasma, calcium and inorganic phosphorus of serum, and in some cases non-protein nitrogen and urea in whole blood were performed.

*Blood Sugar.*—Blood sugar was determined by the method of Hagedorn and Norman Jensen (1918); 0.1 cc. of blood from the ear vein was used for each determination.

*The Alkali Reserve.*—Alkali reserve was determined by the method of Van Slyke and Cullen (1917) in the Van Slyke apparatus. The blood was first drawn under paraffin oil without stasis, centrifuged at once, and the plasma pipetted off. Later the blood was drawn with a Luer syringe without admission of air, transferred to a centrifuge tube, at the bottom of which pulverized oxalate was placed, the tube was stoppered, inverted a few times, centrifuged, and the plasma removed.

*The Blood Calcium* was determined throughout the work by the method of Kramer and Howland (1920). This method is very accurate, but requires the utmost exactness. The 0.3 cc. of oxalic acid was delivered from a Bang micro-burette, which always was filled to the zero point; it was delivered with the same speed every time and all parallax errors were carefully avoided. The titration must always be carried out to the same endpoint, as one drop too much or too little will give a considerable error. The burettes were always rinsed out and dried after each determination and were never left with the solutions over night. Blanks showed that the reagents were free from calcium. When these precautions were carried out, the method worked with an accuracy of 5 per cent. Duplicates were always run, and if necessary triplicates. The N/100 permanganate was standardized against the N/10 oxalic acid on every day on which the analyses were performed. The oxalic acid was standardized by the help of N/10 permanganate, which again was controlled by Sørensen's oxalate.

The method is carefully controlled by its originators and it was not regarded necessary to do it over again; the normal values found in dogs and humans were identical with those of

the authors. The determination is performed on serum as the calcium content of the blood cells usually is very low and varying.

*Inorganic Phosphorus of Serum.*—It has been very difficult to find an accurate method for phosphate determination in serum. It was impossible to get satisfactory results with the method of Marriott and Haessler (1917) and with the nephelometric methods of Bloor (1918). The latter methods were used in a few experiments, but very often they gave widely differing duplicates, and only a careful repetition at last gave checks. Some of the results with these methods are given below, as they agree with those of other workers (Greenwald, 1913), but the methods were then given up as unsatisfactory. The method of Bell and Doisy (1920) was then tried on oxalated plasma as directed by the authors, but the color of the unknown rapidly faded or changed to a reddish quality. Denis and von Meysenbug (1922) have later shown that an excess of oxalate disturbs the reaction and recommend serum for the determination. Meanwhile the method of Tisdall (1922, a) had appeared and was used in the later experiments. On account of these difficulties the phosphate determinations are not so complete as they ought to be, but they have given enough data for definite conclusions.

*Non-Protein Nitrogen* in whole blood was determined by precipitating the whole blood by meta phosphoric acid (Folin and Denis, 1916) and doing a Kjeldahl on the filtrate, using N 100 solutions and methyl red as indicator. Blood urea was determined by the urease method of Van Slyke and Cullen (1914). The determination of the different urine constituents was carried out in the usual way; total nitrogen by the Kjeldahl method; ammonia by Folin's aeration method; urea by the urease method of Van Slyke and Cullen (1914); pH colorimetrically without dilution; free acid by dilution and titration to pH 7.4 according to the method of Henderson and Palmer (1914); the amino-acids by formol titration (Henriques and Sørensen, 1909).

## NORMAL VALUES OF CERTAIN BLOOD CONSTITUENTS.

In Table I the normal values of the alkali reserve, blood sugar, and serum calcium in the dogs used in the experiments are given. All values were determined in the morning in fasting condition, 18 to 20 hours after the last meal. Table II gives the values for the inorganic phosphorus in two of the dogs before operation, and in two other dogs not used in these experiments.

TABLE I.

*The Normal Values of Some Blood Constituents in Dogs.*

Dog No.	Alkali Reserve.	Blood Sugar.	Calcium in 100 cc. of serum.
	<i>volumes per cent.</i>	<i>per cent.</i>	<i>mg.</i>
1	52.6	0.084	
2	51.3	0.090	10.26
3	55.4	0.090	10.40
4	53.9	0.080	10.13
5	52.3	0.091	10.16
6	52.6	0.122	10.44
7	49.9	0.115	10.66
8	52.2	0.102	10.08
9	56.0	0.097	10.76
10	52.8	0.093	10.22
11	52.7	0.090	10.64
12	63.4	0.086	10.00
13			10.88
Average	53.7	0.095	10.35
High	63.4	0.122	10.88
Low	49.9	0.080	10.00

TABLE II.

*The Inorganic Phosphorus of Serum in Four Normal Adult Dogs.*

Dog No.	Inorganic Phosphorus in 100 cc. of serum
	<i>mg.</i>
11	4.1
12	3.0
Normal Dog	3.1
" "	3.4
Average	3.4

It will be seen that the *alkali reserve* is markedly constant, the average being 53.7 volumes per cent. Only one dog (Dog 12) showed an appreciable deviation from this value. A repeated determination in the same dog 2 days later gave the same high value (62.4 volumes per cent.). In the other dogs the deviation from the average was only a few volumes per cent. When determined from day to day under the same conditions, the first value obtained was found to be a rather constant one. Other authors have found large differences in the alkali reserve of dogs (see Hastings and Murray, 1921); when determined in fasting and resting dogs, 18 to 20 hours after the last meal, the alkali reserve seems to be a rather constant value.

The average *blood sugar* content was found to be 0.095 per cent, a little higher than the results obtained by Langfeldt (1920) with the Bang micro-method. As Bang's method gives the blood sugar per unit weight, and Hagedorn-Norman Jensen's method gives the value in mg. per 100 cc., the latter values will be a little higher than those found with the Bang method. Dogs 6 and 7 constantly showed a little higher values than the other dogs.

The *calcium content* of serum is also very constant; the average value is 10.35 mg. per 100 cc.

*Inorganic phosphorus* of serum in four dogs shows an average value of 3.4 mg. per 100 cc.

#### PARTIAL PARATHYROIDECTOMY.

Partial extirpation was done in eight dogs; one dog died during the operation, the other seven survived. In six of these dogs the remaining gland was removed later. They were all given milk and porridge or bread for a certain time before the operation and for a certain time after. They were then given meat for some time, and the effect on the clinical symptoms and the blood picture was studied.

##### *I. Abstract of Protocols; Chemical Findings.*

*Dog 1.*—6 months old, male, weight 10.50 kg. Had been in the laboratory for 3 months, during which time the nitrogen metabolism on different kinds of



diet had been examined; also the glucose tolerance had been determined. *Partial parathyroidectomy* May 4, 1920. Left lobe of the thyroid and the right external parathyroid were removed. Showed no symptoms of tetany. For ten days was given 500 cc. of milk and 120 gm. of bread a day; then for twenty-seven days 600 gm. of horse meat daily. No tetany was produced. The nitrogen metabolism was examined during this period; there was no change in the nitrogen partition of the urine, either during the milk period or during the meat feeding, as compared with the normal values (the data are therefore not given). After an initial drop of 0.5 kg. the weight went up again to the initial value.

The serum calcium was not determined in this dog. The blood sugar was unchanged. The alkali reserve fell to 40 volumes per cent the day after the operation and then rose slowly again. The sugar tolerance was also determined in this dog; before

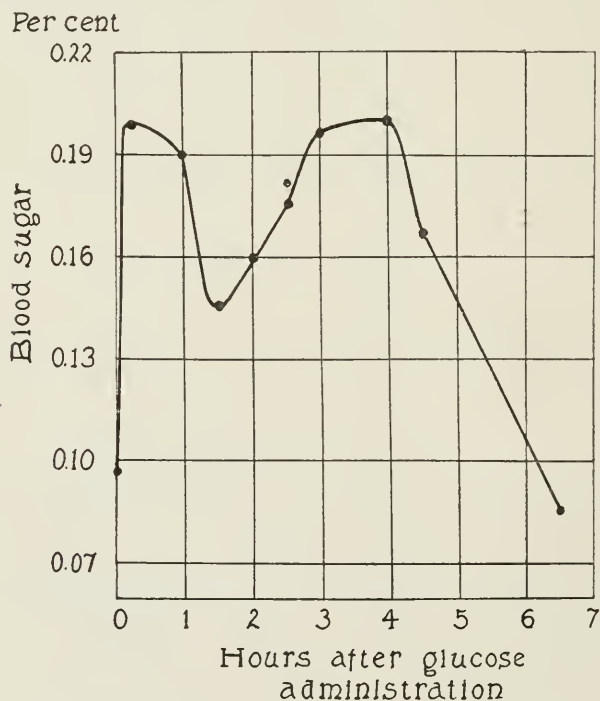


FIG. 1. Dog 1. Weight 8.50 kilos. Blood sugar curve during glucose tolerance test, March 3, 1920, 11 a.m., 120 g. of glucose in 20 per cent solution were given by stomach tube. Urine obtained after 3 and 7 hours did not contain glucose.

the operation 120 gm. of glucose in 20 per cent solution did not give glycosuria. From June 1st to 12th, 4 weeks after the operation, the tolerance was tested again: 120 gm. of glucose gave no glycosuria. Figs. 1 and 2 show the blood sugar curves during tolerance tests before and after the operation. The shape of the curve is unaltered. The curves are given chiefly because of the double pointed shape and because they show that the hyperglycemia may be succeeded by an hypoglycemia. On the day when 120 gm. of glucose were given (June 12th), the blood sugar rose to 0.18 per cent. The dog was watched for 8 months after the operation and did not show any signs of tetany.

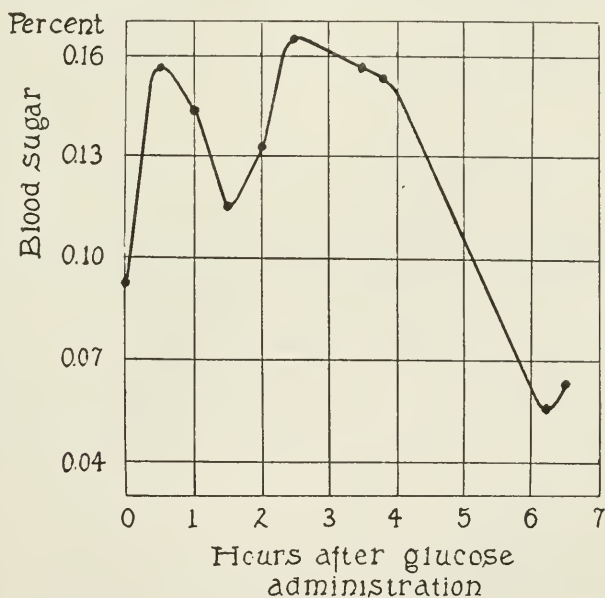


FIG. 2. Dog 1. Weight 10.65 kilos. Blood sugar curve during glucose tolerance test one month after partial parathyroidectomy, June 3, 1920, 11:35 a.m., 100 g. of glucose in 20 per cent solution were given by stomach tube. Urine obtained after 6 hours did not contain glucose.

*Dog 2.*—Male fox terrier, age unknown, behaved like a young dog, weight 11.70 kg. Lived in the laboratory for 10 months before the operation. *Partial parathyroidectomy* Dec. 13, 1920. Left lobe of the thyroid and the external parathyroid on the right side were removed. Recovered quickly, was given

500 cc. of milk with bread daily for nearly two months after the operation, and showed no symptoms of tetany. From March 2 to 11, 1921, 500 gm. of horse meat were given daily without producing symptoms. Table III shows the alkali reserve, the blood sugar and serum calcium after the operation.

TABLE III.

*Dog. 2. Partial Extirpation December 13, 1920.*

Date.	Weight.	Blood Sugar.	Alkali Reserve.	Calcium in 100 cc. serum.	Remarks.
	kg.	per cent.	volumes per cent.	mg.	
1920-21					
Dec. 6	11.70	0.090	51.3	10.26	Operation Dec. 13.
" 14		0.092	37.4	9.98	500 cc. milk and bread. No symptoms.
" 15		0.083	38.6	7.10	Same diet.
" 17	11.40	0.095	45.1	7.16	" "
" 21	11.00	0.090	48.5	8.50	" "
Jan. 3		0.087	49.3	9.52	" "
Mar. 3	12.45	0.099	50.4	10.76	500 g. horse meat.
" 11	11.85	0.087	49.9	10.80	Meat every day since Mar. 3 No symptoms

It will be seen from Table III that the blood sugar is unchanged, while the alkali reserve decreases and the calcium drops down to a minimum of 7.1 gm. per 100 cc. of serum. The alkali reserve is normal again 15 days after the operation, while the calcium still keeps below the normal level for some time; on the 28th day it is nearly restored to the original value. Meat diet has no effect on the clinical symptoms or on the blood picture.

TABLE IV.

*Dog. 4. Partial Extirpation May 30, 1921.*

Date.	Weight.	Blood Sugar.	Alkali Reserve.	Calcium in 100 cc. serum.	Remarks.
	kg.	per cent.	volumes per cent.	mg.	
1921					
May 30	13.70	0.080	53.9	10.13	Before operation.
June 1	13.20	0.086	50.8	9.80	Milk diet. No symptoms.
" 3	13.40	0.083	54.6	9.60	" " " "
" 6	13.50	0.084	53.7	9.90	" " " "
" 10	13.70	0.089	50.6	10.54	" " " "
" 18	13.85			10.40	From June 13 to 20 meat diet. No symptoms.

*Dog 4.*—Boxer, female, 6 months old, weight 13.70 kg. *Partial parathyroidectomy* May 30, 1921. Left lobe of the thyroid minus the upper pole, and on the right side something resembling an external parathyroid were removed. *Microscopic examination showed that only two parathyroids were removed.* The dog was given 500 cc. of milk with bread or porridge for 14 days, then minced horse meat for 7 days. There were no symptoms of tetany. The chemical findings are recorded in Table IV.

Table IV shows that the blood calcium drops a trifle; there is no change in blood sugar or alkali reserve.

*Dog 5* died during the operation.

*Dog 6.*—Hare hound, male, 6 months old, weight 11.45 kg. *Partial parathyroidectomy* Sept. 26, 1921. On left side extirpation of the external parathyroid and lower two thirds of the thyroid. On right side extirpation of the external parathyroid. Was given 500 cc. of milk with bread for 11 days, and then 500 gm. of minced horse meat for 8 days. No symptoms of tetany. The chemical findings are recorded in Table V.

TABLE V.

*Dog 6. Partial Extirpation September 26, 1921.*

Date.	Weight.	Blood Sugar.	Alkali Reserve.	Calcium in 100 cc. serum.	Remarks.
	kg.	per cent.	volumes per cent.	mg.	
1921					
Before operation	11.45	0.122	52.6	10.44	Operation September 26, 1921.
Sept. 28	11.60	0.107	52.4	9.70	Milk diet. No symptoms.
Oct. 1	12.05	0.111	52.8	10.40	" " " "
" 4	12.70	0.111	49.5	10.38	" " " "
" 7	12.85			10.56	500 g. of minced horse meat.
" 15	13.25	0.109	52.1	9.76	Meat every day. No symptoms.

Table V shows a small decrease in the blood calcium after the operation and after 8 days of meat diet. The weight increases (the dog grows). No change in the alkali reserve or the blood sugar.

*Dog 7.*—Female, sister of Dog 6; 6 months old, weight 10.9 kg. *Partial parathyroidectomy* Oct. 3, 1921. Extirpation of right external parathyroid and left thyroid lobe minus the upper pole. *Microscopic examination showed that only two parathyroids had been removed.* Was given 1 liter of milk with porridge

for 14 days, then 500 gm. of minced horse meat for 8 days. There was no tetany. The chemical findings are recorded in Table VI.

TABLE VI.

*Dog 7. Partial Extirpation October 3, 1921.*

Date.	Weight.	Blood Sugar.	Alkali Reserve.	Calcium in 100 cc. serum.	Remarks.
	kg.	per cent.	volumes per cent.	mg.	
1921					
Sept. 30	10.90	0.115	49.9	10.66	Operation October 3.
Oct. 5	10.75	0.111	55.0	10.52	Milk diet. No symptoms.
" 6	10.65			10.54	" " " "
" 8	10.98			10.38	" " " "
" 12	11.00				" " " "
" 22	11.60	0.111	48.7	10.29	Meat diet from October 14 to 22. No symptoms.

Table VI shows that the operation had no effect on the blood sugar and the calcium, while the alkali reserve increased 6 volumes per cent 2 days after the operation. Meat diet had no effect. As only two glands were removed, *reoperation* was performed Oct. 24th (3 weeks after the first operation) and the remaining part of the left thyroid lobe was removed, which proved to contain *the third parathyroid*.

The chemical findings after the second operation are found in Table VII.

TABLE VII.

*Dog 7. Reoperation October 24, 1921.*

Date.	Weight.	Blood Sugar.	Alkali Reserve.	Calcium in 100 cc. serum.	Remarks.
	kg.	per cent.	volumes per cent.	mg.	
1921					
Oct. 22	11.60	0.111	48.7	10.29	
" 25	11.05	0.115	48.1	10.20	Third parathyroid removed October 24, 1921.
" 26	11.70	0.115	53.7	9.50	Milk and porridge.
" 27	11.55	0.109	53.1	9.40	" " "
" 28	11.90	0.106	53.3	9.20	" " "
" 31	11.75	0.109	49.1	10.34	" " "
Nov. 5	11.75	0.103	49.4	9.84	Meat diet started. 500 gm. of minced horse meat.



TABLE VII (*cont.*)

Date.	Weight.	Blood Sugar.	Alkali Reserve.	Calcium in 100 cc. serum.	Remarks.
	kg.	per cent.	volumes per cent.	mg.	
Nov. 11	12.20	0.107		10.20	Meat diet continued.
" 17	12.65	0.114	49.9	8.94	
" 26				7.02	Vomitus; refuses meat. Milk and porridge given.
" 29				9.26	From December 1, meat.
Dec. 3	12.45			7.38	Meat diet continued.
" 6				8.44	" " "
" 9	12.70		49.0	8.20	" " "
" 29	12.70			9.00	From December 13 milk and porridge.
1922					
Jan. 4	13.00			9.30	500 gm. of minced horse meat.
" 12	13.90			8.07	Meat diet continued.
" 16				8.20	From January 18, milk and porridge.
" 26	14.20			9.98	Milk diet continued.
Feb. 2	14.20		50.9	10.30	Bread, margarin and fat (no milk).
" 13	14.30	0.112	47.4	7.81	

Table VII shows that following the second operation there is a distinct lowering of the serum calcium, but no other changes except for a minor increase in the alkali reserve. The blood calcium is restored to the normal again after a week, but *when meat diet is given, there is a definite lowering of the blood calcium*; when milk is given the calcium increases again more or less. When, instead of meat, a milk-free diet consisting of rye bread (baked with water), margarin and fat was given, the same decrease in the calcium is observed.

*Dog 8.*—Black watch dog, male, age unknown, weight 14.3 kg. *Partial parathyroidectomy* Dec. 19, 1921. On the left side extirpation of the external parathyroid and the left thyroid lobe minus the upper pole; on the right side three separate external parathyroids were found and removed, while the thyroid lobe was left untouched. Was given 500 cc. of milk with bread for 17 days, and then minced horse meat and fat for 18 days. No signs of tetany. The chemical findings are recorded in Table VIII.

Table VIII shows that the blood calcium goes down after the operation and reaches a minimum of 8.4 mg. on the third

TABLE VIII.

*Dog 8. Partial Extirpation December 19, 1921.*

Date.	Weight.	Blood Sugar.	Alkali Reserve.	Calcium in 100 cc. serum.	Remarks.
	kg.	per cent.	volumes per cent.	mg.	
1921-22					
Dec. 17	14.30	0.102	52.2	10.08	Operation December 19.
" 20	13.40		40.4	9.42	Milk diet. No symptoms.
" 21				8.40	" " " "
" 23	12.75	0.103	51.4	8.88	" " " "
" 28	13.00			9.46	" " " "
Jan. 10	14.30			10.24	From Jan. 5, meat diet. No symptoms.
" 19	15.00			10.42	No symptoms.

day. Within 3 weeks the calcium is restored to the normal again. The alkali reserve also drops, but regains the normal value 3 days after the operation. The blood sugar is unchanged. Meat diet has no effect. The urine excreted in a 3 hour period from 10 a. m. to 1 p. m. under fasting conditions was collected daily after the operation and analyzed for hydrogen ion concentration, free acid, total nitrogen, and ammonia nitrogen; these values were compared with values found in urine excreted in a normal period at the same time of the day before the operation. The bladder was emptied by catheterization at 10 a. m. and the dog again catheterized at 1 p. m. Blood for alkali reserve determination was taken in the middle of this period. The results are recorded in Table IX.

TABLE IX.

*Dog 8. Alkali Reserve and Acid Elimination During a Daily Period of 3 Hours, from 10 a.m. to 1 p.m.*

Date.	pH	Titrateable Acidity.	Total N.	NH <sub>3</sub> -N	Alkali Reserve.	Remarks.
		cc.	mg.	mg.	volumes per cent.	
1921						
Dec. 10	6.91	3.25	749	22.9	52.2	Operation December 19.
" 20	6.42	7.60	639	29.0	40.4	
" 21	6.75	3.50	826	56.7		
" 22	6.81	5.65	850	45.1		

Table IX shows that corresponding to the lowered alkali reserve there is an increase in the output of acid and ammonia.

As no symptoms developed, although five parathyroids were removed, *reoperation* was performed Jan. 30, 1922, 6 weeks after the first operation. The dog then weighed 15.8 kg., the blood chemistry was normal again, and the dog had been given a milk diet for a week before the operation. Left side was left untouched; on the right side the lower half of the thyroid lobe was removed. *Microscopic examination showed that one internal parathyroid was removed.* Milk with porridge was given for 7 days and minced horse meat for 10 days. There were no symptoms of tetany. In Table X are recorded the chemical findings.

TABLE X.

*Dog 8. Reoperation January 30, 1922.*

Date.	Weight.	Blood Sugar.	Alkali Reserve.	Calcium in 100 cc. serum.	Remarks.
	kg.	per cent.	volumes per cent.	mg.	
1922					
Jan. 30	15.80	0.109	52.4	9.92	Before reoperation.
" 31	15.00	0.106	40.1	8.70	No appetite.
Feb. 1		0.109	40.0	8.90	Eats. Milk diet.
" 2	14.70	0.111	48.2	8.38	" " "
" 4	14.85	0.104		9.34	" " "
" 6	14.70		52.7	9.42	Meat diet started. No symptoms.
" 9				10.00	
" 16	16.20			9.94	No symptoms. Milk diet started.
" 28	15.80	0.100	51.2	10.16	No symptoms.

Table X shows that there is a marked lowering of the calcium and the alkali reserve. The blood sugar is unchanged. Meat diet produced no change. This dog was later used for guanidin experiments.

*Dog 9.*—Irish race, male, age unknown, weight 28.5 kg. *Partial parathyroidectomy* March 14, 1922. Extirpation of the right external parathyroid and the left thyroid lobe with two parathyroids in morphine (0.05 gm.) chloroform-ether anesthesia. Was given milk diet for 8 days after the operation and then

TABLE XI.

*Dog 9. Partial Extirpation March 14, 1922. The Urine was Collected from 10 a.m. to 1 p.m. Every Day.*

Date.	Weight. kg.	Blood.			Urine.				Remarks.
		Blood Sugar. per cent.	Alkali Reserve, volumes per cent.	Calcium in 100 cc. serum, mg.	pH	Titratable Acidity, cc.	Total N, mg.	NH <sub>3</sub> -N, mg.	
1922									
Before	28.45	0.097	52.6	10.76	7.70	-3.2	513.9	11.5	
Mar. 15		0.099	42.6	9.24	6.48	8.3	1114.5	44.8	
" 16		0.086	44.3	8.50	6.46	8.2	811.7	46.8	
" 17		0.118	45.4	7.10	6.60	9.9	793.7	30.9	
" 18	26.15	0.092	48.8	8.14	6.48	7.8	642.8	38.6	
" 20		0.097	50.4	8.58	7.80	-2.8	521.5	11.5	
" 23	25.70		51.0	8.36					Meat diet.
" 27	26.15	0.092	43.2	10.24	5.74	16.8	1963.7	92.2	"
" 28			44.2						"
Apr. 1		0.092	53.2						"
" 4			50.0	9.00	7.16	3.24	902.2	28.9	Milk diet
" 18	26.90	0.094	51.8	9.98					"

meat and fat. The bladder was emptied by catheterization at 10 a.m. every morning and the urine excreted from 10 to 1 p.m. was analyzed for acid and ammonia as in the case of Dog. 8. The results are shown in Table XI.

Table XI shows that there is a marked drop in the blood calcium from 10.76 mg. to 7.10 mg. on the third day after the operation; the calcium value increases again and is restored to the normal 13 days after the operation. Meat diet temporarily lowers the blood calcium after 7 days' feeding. The blood sugar is unchanged, the alkali reserve decreased a little, and there is a corresponding increase in the  $C_H$ , the acid and ammonia excretion of the urine. When the alkali reserve has reached the original value again, the conditions in the urine are identical with those before the operation. Meat diet produces a temporary decrease in the alkali reserve, accompanied by an increase in the acid and ammonia elimination. There were no symptoms of tetany.

*Summary.*—Partial parathyroidectomy was performed on eight dogs; one of the dogs died during the operation. In five of these dogs three glands were removed. In no case did animals show any symptoms of tetany, and apart from a little depression and loss of appetite the first few days, showed no symptoms at all. The *blood sugar* was unchanged. The *alkali reserve* usually was lowered the first few days after the operation. Corresponding to this lowered alkali reserve there was an increase in the acid elimination through the urine (examined in two dogs). The *serum calcium* decreased from a normal value of about 10 mg. to a minimum of 7 mg. per 100 cc. of serum. In two of the seven dogs (Dogs 4 and 7) microscopic examination showed that only two parathyroids were taken out; in these dogs there was no appreciable decrease in the blood calcium. In one of these dogs (Dog 7) the third parathyroid was removed some time afterwards and the blood calcium decreased, although not very much. In all the dogs the calcium was restored again to the normal within a few weeks. Meat diet never produced tetany, but in Dog 7 meat diet after the removal of the third parathyroid always produced a drop in the blood calcium, which was increased again by milk



diet. It was the withdrawal of milk which caused this drop, as a diet consisting of rye bread, margarin and fat produced the same drop. In one dog (Dog 1) the glucose tolerance was tested one month after the operation and was found to be normal.

*II. Control: The Effect of Anesthetics and Experimental Acidosis on the Alkali Reserve and Blood Calcium.*

It is shown that partial parathyroidectomy may lower the alkali reserve and the serum calcium. It has been shown by Van Slyke, Austin and Cullen (1919-20) that ether may produce a severe acidosis. The lowering of the alkali reserve, therefore, may be caused by the anesthetics used in the operation; it has still to be determined whether or not the calcium decrease may have the same cause.

TABLE XII.

*Normal Dog. The Effect of the Administration of Ether and Chloroform (equal parts) for 1 Hour.*

Date.	Alkali Reserve.	Calcium in 100 cc. serum.	Remarks.
	volumes per cent.	mg.	
1921			
Apr. 1	52.2	10.10	Before.
" "	37.7	10.44	After 1 hour of general anesthesia.
" 4	51.7	10.22	

Table XII shows the effect of one hour's administration of ether and chloroform (equal parts) on the alkali reserve and blood calcium in a normal dog. Blood samples were taken while the dog still was unconscious, and 3 days later. There is no effect on the calcium, but the alkali reserve drops considerably.

Table XIII shows the effect of oral administration of hydrochloric acid on the alkali reserve and the blood calcium. The dog was first given 100 cc. of N/10 hydrochloric acid daily for 7 days; the dose was then increased to 500 cc. for 14 days.

TABLE XIII.

*Normal Dog. The Effect of the Administration of Hydrochloric Acid by Stomach Tube.*

Date.	Alkali Reserve.	Calcium in 100 cc. serum.	Remarks.
	<i>volumes per cent.</i>	<i>mg.</i>	
1921			
Feb. 28	48.4	10.22	Before the acid administration.
Mar. 21	33.6	10.42	After 3 weeks of acid administration.

This is a large dose in a dog weighing 10 kg. There is a marked drop in the alkali reserve, but the calcium remains constant.

*Conclusion.*—The drop in the blood calcium observed in partially parathyroidectomized dogs is not due to anesthetics or acidosis.

#### COMPLETE PARATHYROIDECTOMY.

By the term complete parathyroidectomy is meant the extirpation of the four (or more) parathyroids found in connection with the thyroid, which results in tetany. The material consisted of six dogs which survived the partial parathyroidectomy and four dogs in whom complete extirpation was done in one operation; ten dogs in all. Complete parathyroidectomy cannot be performed without removing some thyroid tissue. In some of the earlier dogs only one fourth to one sixth of the thyroid was left as the result of the two operations; in the later dogs, especially in Dogs 10, 11, and 12, about two thirds of the thyroid was left. This is of importance in the interpretation of the latent tetanic condition which was obtained in four of the dogs (to be described later). In none of these dogs were any signs of *cachexia thyreopriva* observed at any time.

The observations made during the *acute stage* of parathyroid insufficiency following the removal of the glands will first be given. The dogs either died or passed into a state of latent tetany with apparently no symptoms except under certain conditions. The observations made during this *latent tetanic* state will be given in a separate chapter.

*I. Acute Tetany.*

All of the ten dogs developed tetany with more or less pronounced symptoms.

*A. The Clinical Symptoms.*—These have been described so often that it is not necessary to do it over again (see Morel, 1912; Biedl, 1916, and 1922). An excellent description is given by Noël Paton and Findlay (1916, a), who besides the motoric symptoms call attention to *depression* and *emaciation* as prominent symptoms; the animals refuse to take food and loose weight; this is considered as the invariable result of the removal of sufficient parathyroid tissue. They also emphasize *disturbances of balance*, *paresis*, *hyperpnoea*, *intestinal catarrh*, and the *semi-closed condition of the eyelids*, described by Edmunds. The hyperpnoea is a symptom of special interest in the light of the experiments of Collip and Backus and Grant and Goldman on the production of tetany by forced respiration. In the present experiment hyperpnoea has often been observed before the convulsions started. A symptom to be noticed is the occurrence of conjunctivitis, stomatitis, and rhinitis; a peculiar symptom, probably caused by irritation of the mucous membrane in the nose, is a violent sneezing; this sneezing comes in fits, lasting for more than a minute, it is so violent that the nose is knocked against the floor with considerable force. It has also been noticed that the dogs before a tetanic attack start to scratch their nose and eyes continuously as if they were itching. This symptom has mostly been observed in latent tetanic dogs close before the onset of an attack of convulsions. The acute attack of tetany resembles far more a tetanus or an eclampsia than the human tetany; very often a pronounced opisthotonus and trismus may be observed. In more chronic or in less severe cases the symptoms may resemble the human tetany, however.

*B. Abstracts of Protocols: Chemical Findings.*—In most of the dogs the development of the tetanic condition has been studied without interference of any therapeutic measures in order to find out the characteristic feature in the chemistry of parathyroid insufficiency. In the three last dogs, Nos. 10,

11, and 12, calcium has been administered in an attempt to save them. Dogs 1, 2, 4, 5, 7, and 9 were previously partially parathyroidectomized as described in the preceding chapter; Dogs 3, 10, 11, and 12 were completely ectomized in one operation.

*Dog 1.*—14 months old, weight 14.25 kg. Partial ectomy May 4, 1920; was then 6 months old and weighed 10.50 kg. (see p. 21). There were no symptoms. *Complete parathyroidectomy* Jan. 5, 1921. The lower two thirds of the right thyroid lobe was extirpated; microscopic examination showed that the excised thyroid tissue contained one internal parathyroid. Good recovery. Consumed 500 cc. of milk the same evening. Jan. 6th, no tetany, milk as the day before. Jan. 7th, hind legs spasmodic, twittings in all four legs; blood specimen taken. Later in the forenoon more violent tetany with dyspnoea, lasting for about 1 hour. In the afternoon better, but was still spastic; 500 cc. of milk consumed. The following days no spontaneous tetany could be observed. The dog was fed 500 cc. of milk with bread daily. Jan. 11th, 6 days after the operation tetanic symptoms reappeared after running, but lasted only for 1 hour. The next day the dog was allowed to run for a while; tetany appeared again and developed into a violent attack with alarming symptoms: violent convulsions with opisthotonus, dyspnoea and salivation; after the lapse of  $1\frac{1}{2}$  hours the dog was more quiet and could drink 500 cc. of milk. The following days no tetanic symptoms could be observed, but the dog had fits of violent sneezing. From Jan. 17th, 12 days after the operation the dog seemed normal in all its behavior. It was kept on a diet of 500 cc. of milk and 150 gm. of bread and was later used for experiments on the effect of meat diet (to be described in the next chapter). The chemical findings are recorded in Table XIV.

It will be seen from Table XIV that the alkali reserve and the calcium already were decreased the day after the operation. The next day, when tetany was in the early stages, the alkali reserve and calcium dropped further. The blood sugar kept normal all the time. It will be seen that both the alkali reserve and calcium values were higher on the days when there were no symptoms than when tetany was present. The phosphorus (Bloor's methods) increased; this was chiefly due to an increase in the acid soluble fraction, the inorganic part of which also increased.

*Dog 2.*—Fox terrier, age unknown; weight 11.80 kg. Partial parathyroidectomy Dec. 13, 1920 (see p. 23); developed no tetanic symptoms. *Complete parathyroidectomy* March 14, 1921, 3 months after the first operation. Lower

TABLE XIV.  
Dog I. Complete Parathyroidectomy by Reoperation, January 5, 1921.

Date.	Weight.	Blood Sugar.	Alkali Reserve.	Calcium in 100 cc. serum.	In 100 cc. of blood.*				Remarks.
					Total P.	Ether Soluble P.	Acid Soluble P.	Inorganic P.	
	kg.	per cent.	volumes per cent.	mg.	mg.	mg.	mg.	mg.	
1921									
Jan. 4	14.25	0.087	52.1	9.87	113.6	46.2	61.5	5.6	No tetany.
" 6		0.089	46.3	7.72					
" 7									
1 p.m.		0.075	42.3	5.82	133.8		87.2	6.4	Severe tetany.
7 p.m.		0.081	46.9	5.88	133.4		77.5		Relaxed.
Jan. 8	13.50	0.091	50.3	6.80					No spontaneous tetany.
" 11	13.50	0.084	48.8	6.04					Mild tetany after exercise.
" 12	13.45	0.077	39.8	4.66			70.5	9.14	Violent tetany.

\* Determined by Bloor's methods. The values represent P as  $H_3PO_4$ .



two thirds of the right thyroid lobe was extirpated; microscopic examination showed one internal parathyroid in the excised tissue. Drank some milk (not measured) the same evening. March 15th was quiet, no tetany; drank 300 cc. of milk. March 16th tremor in the legs (tetany?); 250 cc. of milk consumed. March 17th more definite signs of mild tetany. March 18th fully developed tetany with violent convulsions, opisthotonus, dyspnoea and salivation. March 19th dog was found in same condition, would not drink anything. From March 19th 500 cc. of milk were given by stomach tube daily. The condition was unchanged on the 19th, but from that time on there was a gradual change for the better, though the dog still had convulsions on the days immediately following, and was very weak especially when moving around and preferred to lie down. A purulent conjunctivitis and stomatitis developed. On March 25th, 11 days after the operation no spontaneous convulsions could be discovered, but twitchings appeared after exercise. The dog now took part of the milk voluntarily; the mouth and eye infection was improved. The dog gradually passed over into a state of latent tetany, like Dog 1, and was used for numerous experiments for nearly 2 years, as reported elsewhere. The chemical findings will be found in Table XV.

TABLE XV.

*Dog. 2. Complete Parathyroidectomy by Reoperation March 14, 1921.*

Date.	Weight.	Blood Sugar.	Alkali Reserve.	Calcium in 100 cc. serum.	Inorganic Phosphorus in 100 cc. blood.	Remarks.
	kg.	per cent.	volumes per cent.	mg.	mg.	
1921						
Mar. 11	11.85	0.087	49.9	10.89	5.6	Operation Mar. 14.
" 16	11.35	0.091	41.3	7.18		Tremor.
" 17	11.25	0.087	47.2	6.68		Mild tetany.
" 19	10.70	0.082	45.8	5.21	12.8	Violent tetany.
" 29	10.20	0.104	52.1	4.96		Tetany has lasted for 10 days.

As Table XV shows, the serum calcium decreases gradually after the operation; when it reaches 7 mg. the dog has tremors, when it is 6.68 mg. there are definite tetanic symptoms of a mild character. On the day of the violent attack the calcium is down to 5.21 mg. On March 29th the dog had recovered from the violent tetanic attacks, but was still sick and had twitchings after exercise. The blood sugar kept constant; the alkali reserve dropped a few volumes per cent; the phosphates (determined

by Bloor's method) was distinctly increased during the violent tetany.

*Dog 3.*—Fox terrier, female, 16 months old, weight 10.0 kg. *Complete parathyroidectomy* May 23, 1921. Left thyroid lobe (minus the upper pole) and the lower half of the right thyroid lobe plus the right external parathyroid were removed. May 24th no tetany, but was depressed and would take no food except 200 cc. of milk. May 25th 10 a.m. marked tetany in the legs, but no general convulsions; in the afternoon also dyspnoeic. Drank a little milk in the evening, seemed better. Was found dead the next day. The chemical findings are recorded in Table XVI.

TABLE XVI.

*Dog 3. Complete Parathyroidectomy May 23, 1921.*

Date.	Weight.	Blood Sugar.	Alkali Reserve.	Calcium in 100 cc. serum.	Remarks.
	kg.	per cent.	volumes per cent.	mg.	
1921					
May 18	10.00	0.090	55.4	10.40	Operation May 23.
" 25	9.70	0.087	41.1	6.81	Mild tetany.

Table XVI shows that the blood sugar is unchanged; the alkali reserve has dropped 14 volumes per cent; the serum calcium is 6.81, determined in the forenoon when the tetanic symptoms were rather mild.

*Dog 4.*—Boxer, female, 9 months old, weight 18.30 kg. Partial parathyroidectomy was performed May 30, 1921 (see Table IV, p. 24); microscopic examination showed that only two parathyroids had been removed; no symptoms developed. *Complete parathyroidectomy* August 30, 1921, 3 months after the first operation. The external parathyroid on the right side (which had not been found during the first operation, but now was easily detected) and the lower one third of the right thyroid lobe were removed. Microscopic examination showed that the excised thyroid tissue contained one internal parathyroid. Aug. 31st no tetany. Sept. 1st fully developed tetany; could not walk, had violent convulsions of all legs and opisthotonus; died when blood was drawn for examination. The blood calcium determinations are recorded in Table XVII.

From Table XVII it will be seen that the blood calcium dropped from 10.44 mg. to 4.86 mg. closely before death occurred.

TABLE XVII.

*Dog 4. Complete Parathyroidectomy by Reoperation August 30, 1921.*

Date.	Weight.	Calcium in 100 cc. serum.	Remarks.
	kg.	mg.	
1921 Aug. 30	18.30	10.44	No tetany.
" 31	18.05		
Sept. 1		4.86	Violent tetany; died during bleed- ing.

*Dog 6.*—Hare hound, male, 8 months old, weight 14.50 kg. Partial parathyroidectomy was performed Sept. 26, 1921 (see p. 25). *Complete parathyroidectomy* Nov. 7, 1921; lower three fifths of right thyroid lobe was removed. Drank 1 liter of milk the same evening. Next morning violent tetany lasting the whole day until 10 p.m. when there was a distinct relaxation. Milk given by stomach tube was vomited. Was found dead the following morning. The chemical findings are recorded in Table XVIII.

TABLE XVIII.

*Dog 6. Complete Parathyroidectomy by Reoperation November 7, 1921.*

Date.	Weight.	Blood Sugar.	Alkali Reserve.	Calcium in 100 cc. serum.	Remarks.
	kg.	per cent.	volumes per cent.	mg.	
1921 Oct. 29	14.05	0.111	51.4	10.44	Operation. Violent tetany. Still tetany.
Nov. 7	14.50				
" 8	14.10	0.109	40.9	5.68	
p.m.				5.14	

Table XVIII shows that the blood sugar is unchanged even during the violent attack of tetany; the blood calcium drops to 5.68 mg. on the day of tetany and is 5.14 mg. in the evening; the alkali reserve decreases 11 volumes per cent.

*Dog 7.*—Sister of Dog 6, 11 months old, weight 14.30 kg., was previously operated on twice (Oct. 3rd and 24th); as in the first operation only two parathyroids were removed (see p. 25). After the second operation the dog showed a marked drop in blood calcium whenever meat diet was given, and an increase again when milk was fed. The same drop was found when bread, butter and fat was given. *Complete parathyroidectomy* Feb. 14, 1922; lower three fifths of the right thyroid lobe containing one internal gland was removed. Seemed

to recover, drank a little milk in the evening. Was found dead the next morning, still warm. Blood from vena cava was taken for calcium determination as shown in Table XIX. *Post-mortem* examination gave no explanation of death.

TABLE XIX.

*Dog 7. Complete Parathyroidectomy (3rd Operation) February 14, 1922.*

Date.	Weight.	Blood Sugar.	Alkali Reserve.	Calcium in 100 cc. serum.	Remarks.
	kg.	per cent.	volumes per cent.	mg.	
1922 Feb. 13	14.30	0.112	47.4	7.87	Milk-free diet for 6 days before operation, see Table 7.
" 15				6.50	Determined post mortem.

It will be seen from Table XIX that the blood calcium on the day before the operation was 7.81 mg. as a result of 6 days of milk free diet (see Table VII, p. 27). In the blood from vena cava was found 6.50 mg. It is not known whether the dog died from convulsions or from other causes.

*Dog 9.*—Irish race, male, age unknown, weight 26.90 kg. Partial parathyroidectomy had been performed one month earlier; no symptoms had developed (see p. 29). *Complete parathyroidectomy* April 19, 1922; lower two thirds of right thyroid lobe was removed. Good recovery, could drink 500 cc. of milk the same evening. April 20th no symptoms; drank some milk. April 21st mild tetany; the dog seemed happy and sociable, there was stiffness of the hind legs and attacks of convulsions in different muscle groups. Drank 250 cc. of milk. April 22nd more violent tetany, but could drink 1 liter of milk in the forenoon. Was found dead at 8 p.m. The chemical findings are recorded in Table XX.

As Table XX shows the blood sugar is unchanged; the blood calcium decreases gradually and is 6.02 mg. when tetany is discovered. It decreased further to 4.86 when the tetanic symptoms are more violent. The alkali reserve also drops, but goes up again without gaining the normal value, however. The urine was examined every day in a period from 10 a. m. to 1 p. m. (the bladder was emptied by catheterization at 10 a. m. and the urine collected at 1 p. m. by catheterization). The alkali reserve was determined in the middle of this period. It will be seen that, corresponding to the lowered alkali reserve,

TABLE XX.  
*Dog 9. Complete Parathyroidectomy by Reoperation April 19, 1922. The Urine was Collected from 10 a.m. to 1 p.m. Every Day.*

Date.	Weight. kg.	Blood.			Urine.				Remarks.
		Blood Sugar. per cent.	Alkali Reserve. volumes per cent.	Calcium in 100 cc. serum. mg.	pH	Titratable Acidity. cc.	Total N.	NH <sub>3</sub> -N	
1922									
Apr. 18	26.90	0.094	52.5	9.98	7.70	—3.2	513.9	11.5*	
" 20		0.097	45.0	8.14	7.10	3.50	1725	64.4	No tetany.
" 21	25.90	0.104	46.5	6.02	6.35	10.35	1246	84.0	Mild tetany.
" 22	25.20	0.092	48.6	4.68	6.90	3.57	686	26.2	Severe tetany.

\* The values for the urine and alkali reserve are taken from Table XI and represent the normal values before operation.



TABLE XXI.  
*Dog. 10. Complete Parathyroidectomy May 8, 1922.*

Date.	Weight. kg.	Blood.				Urine.			Remarks.
		Blood Sugar. per cent.	Alkali Reserve. volumes per cent.	Calcium in 100 cc. serum. mg.	Inorganic P in 100 cc. serum. mg.	pH	Free Acid. cc.	Total N. mg.	
1922 } May 8	25.60	0.093	52.8	10.22					
" 10		0.103	39.3	7.20		6.23	8.7	1802	Blood taken before operation.
" 11	25.30	0.089	28.3	7.60		6.46	15.2	2690	Diarrhoea.
" 12		0.098	35.1	5.58		6.35	11.1	1790	Twitchings.
" 13		0.099	37.7	5.06	9.6	6.30	17.3	2600	Violent tetany.

the excretion of acid and ammonia is increased, and the reaction of the urine turns from alkaline, before the operation, to acid.

*Dog 10.*—Large, black watch dog, age unknown, weight 25.60 kg. *Complete parathyroidectomy* May 8, 1922 under morphine (0.05 gm.)—ether-chloroform anesthesia. The external parathyroids were found isolated at the upper poles; they were removed and the middle one third of both thyroid lobes were then extirpated. Microscopic examination showed that five parathyroids were removed (two external and three internal glands). The 2 following days the dog showed no symptoms of tetany. On May 11th, 3 days after the operation, the dog had a severe hemorrhagic diarrhoea. About 500 cc. of milk were consumed daily. May 12th there were short twitchings in different muscle groups. Drank 500 cc. of milk. May 13th there was violent tetany. The dog was lying on its abdomen with convulsions in all four legs and a marked dyspnoea; tried to drink but could not on account of trismus; milk administered by stomach tube was vomited. *Intravenous injection* of 22 cc. of a 5 per cent solution of *calcium chloride* was given; all the tetanic symptoms ceased and 10 minutes after the dog could drink 500 cc. of milk without difficulty. It was now given daily injections of calcium chloride and 1 liter of milk until June 1st, 3 weeks after the operation; from this day on no injection, but 5 gm. of calcium lactate in 1 liter of milk were given daily (with porridge). The calcium lactate was omitted for some days, but as the dog developed tetany again calcium lactate was given again until August 16th. From now on the dog was symptom free on 1000 cc. of milk and porridge (see p. 61). The chemical findings are recorded in Table XXI.

Table XXI shows that the blood sugar is normal all the time; the blood calcium decreases gradually and tetany occurs when the blood calcium is 5.58 mg. on the fourth day after the operation. During the violent attack the following day, the calcium value is further lowered. The inorganic phosphorus (Tisdall's method) is far above the normal value, determined the same day. The alkali reserve also drops and reaches its lowest value on May 11th when the dog had severe diarrhoea but no tetany. The urine is collected every day (by catheterization) in a period from 10 a. m. to 1 p. m.; the alkali reserve is determined in the middle of this period. The urine is acid every day and there is a considerable amount of ammonia excreted. The exact doses of calcium chloride administered to this dog will be given later when the production of the latent tetanic condition is described.

*Dog 11.*—Hare hound, female, age unknown, weight 16.10 kg. *Complete parathyroidectomy* June 6, 1922 in morphine (0.04 gm.)—ether-chloroform anesthesia. The external parathyroids were found isolated in the connective tissue at the upper poles; they were removed together with the middle one third of both thyroid lobes. The following day at 10 p.m. the dog was found lying on the floor in severe tetany; 20 cc. of a 10 per cent solution of calcium chloride were injected intravenously; the convulsion disappeared immediately, but the dog did not seem to feel well until 1 hour afterwards; there was a very irregular heart action in this period. The following day, June 8th no convulsions; 1.5 gm. of calcium was given prophylactically. June 9th violent tetany, which was cured by the injection of 1.0 gm. of calcium chloride; the same dose was given in the evening. For several days the dog had tetany in the morning, was then given 1.0 gm. of calcium chloride and 1.0 gm. in the evening also, and had no symptoms till the next morning. The doses were then lowered and the dog

TABLE XXII.

*Dog 11. Complete Parathyroidectomy June 6, 1922.*

Date.	Weight.	Blood Sugar.	Alkali Reserve.	In 100 cc. serum.		Remarks.
				Calcium.	Inorganic P.	
	kg.	per cent.	volumes per cent.	mg.	mg.	
1922 June 3	16.10	0.090	52.7	10.64	4.1	Operation June 6.
" 7 7 p.m.				5.42		Tetany. Calcium administration.
June 12				5.08	7.8	Severe tetany. Calcium administration.
" 14 2:30 p.m.	15.65	0.086	51.4	4.76		Severe tetany. Calcium administration.
3:08 p.m.		0.086	52.9	11.52		½ hour after the injection of 1.0 g. of Ca Cl <sub>2</sub> .
June 20	14.55			5.24	7.1	Severe tetany. Calcium administration.
" 21				5.28	6.7	No spontaneous tetany.
" 26				3.40	8.3	Violent tetany. Calcium administration.

had a good appetite and was thought to be in good recovery, when the condition was complicated by extensive necrosis of three legs following unsuccessful intravenous injections of calcium chloride, which apparently is very toxic when applied subcutaneously. Extensive necrotic ulcers developed on three legs with necrosis of muscles and tendons and exposure of the bones. The dog could not walk, was very depressed, and died on June 28th, 22 days after the operation. There were occasional symptoms of tetany in this latter period, which disappeared after calcium injections. Whether the dog died of parathyroid insufficiency or from intoxication from the ulcers is not known. The dog was used for an experiment to determine the fate of the injected calcium, which will be related later (see p. 53). The chemical findings are recorded in Table XXII.

Table XXII shows that there is no change in the blood sugar; the alkali reserve, which is not determined until 8 days after the operation, is unchanged during a severe attack of tetany. The calcium is 5.42 mg. when tetany is observed, and drops still lower in the following days; injection of 1 gm. of calcium chloride raises the blood calcium to 11.52 mg. The calcium determined 3 days before death during tetany is 3.4 mg. The inorganic phosphorus (Tisdall's method) increases to twice the normal value and remains at this high level.

*Dog 12.*—Hare hound, female, age unknown, weight 17.0 kg. (too fat for its size). *Complete parathyroidectomy* Aug. 21, 1922 in morphine (0.04 gm.)-ether-chloroform anesthesia. The external parathyroids were removed separately, and then the middle one third of both thyroid lobes were extirpated. Microscopic examination showed that four parathyroids were removed. Two days later the dog was found in violent tetany, lying on the floor with convulsions in different muscle groups and extension spasm of all four legs. Blood was taken for analysis and 1 gm. of calcium chloride (10 per cent solution) was injected intravenously. There was almost immediate relief of all the symptoms; the dog behaved normally for the rest of the day and took 1 liter of milk and some bread. From this time on calcium injections were given daily even if there were no symptoms, and calcium lactate was given with the milk. An exact account of this period will be given later (see p. 62). The doses employed could later be lowered, and the dog could be kept without tetany on milk and calcium lactate; at last the dog passed into a state of latent tetany and could be kept symptom free indefinitely on a milk diet. The chemical findings are recorded in Table XXIII.

Table XXIII shows that the blood sugar is unaffected by the operation; calcium drops heavily and is during the first violent

TABLE XXIII.

*Dog 12. Complete Parathyroidectomy August 21, 1922.*

Date.	Weight.	Blood Sugar.	Alkali Reserve.	In 100 cc. serum.		Remarks.
				Calcium.	Inorganic P.	
	kg.	per cent.	volumes per cent.	mg.	mg.	
1922						
Aug. 19	17.00	0.087	63.4	10.00	3.0	Operation August 21.
" 23		0.087	47.2	3.50	12.5	Violent tetany. Calcium chloride intravenously.
" 24	15.95	0.098	53.4	5.68	6.3	No tetany. Calcium chloride administration.
" 26	15.65	0.104	63.7	6.54	6.5	No tetany.
" 27				5.16	6.3	Mild tetany.

attack of tetany 3.5 mg. The calcium is distinctly higher on the days when there is no tetany (as the result of calcium administration). The inorganic phosphorus increases to four times the normal, but drops again to about twice the normal value where it stays. The alkali reserve drops a little, but regains the normal value again later.

*Summary: Blood Changes in Acute Tetany.*—Complete parathyroidectomy was performed on ten dogs; partial parathyroidectomy had been performed previously on six of these dogs, while all the parathyroids were removed at once from four of the dogs. All of these ten dogs developed tetany. Five of them died untreated within  $3\frac{1}{2}$  days, the shortest period of survival was  $\frac{3}{4}$  of a day, the longest  $3\frac{1}{2}$  days. One dog, which was calcium treated, died 22 days after the operation; the condition was complicated by extensive necrosis of three legs following unsuccessful intravenous injections of calcium chloride. Four of the dogs survived and passed into a state of latent tetany.

The *blood sugar* was normal in all stages after the operation; in most cases there were no changes beyond the experimental error. In one dog (Dog 1, Table XIV) the blood sugar during an acute attack of tetany was 0.075 per cent, while the lowest normal value in twelve dogs was 0.080 per cent; however,



0.075 per cent is regarded as normal for blood sugar (see Hastings and Murray).

The *alkali reserve*, in all the dogs on which the determination was made in the first period after the operation, was found lowered, in one dog (Dog 12, Table XXII) the alkali reserve was only determined 8 days after the operation and was found normal in spite of rather violent tetany. In some of the dogs the acid excretion was studied in a 3 hour period in the morning before meals; the alkali reserve was determined in the middle of this period. Corresponding to the lowered alkali reserve, there was an increased acid elimination, and a urine was excreted more acid than the blood reaction of pH 7.4.

The *blood calcium* dropped from the normal value of about 10.0 mg. per 100 cc. of serum, and was, when tetany occurred, always below 7 mg.; usually much lower. This low calcium was a constant finding in acute tetanic dogs. There seemed to be a certain relation between the degree of the lowering of the calcium and the violence of the symptoms.

The *inorganic phosphorus* of blood serum increased after the operation, often considerably. After the initial rise the phosphorus might drop again, but still seemed to be decidedly above the normal value. In one of the dogs (Dog 1, Table XIV) the total phosphorus of whole blood increased after the operation; this was almost entirely due to a rise in the acid soluble fraction.

### *C. The Intravenous Calcium Administration in Acute Tetanic Dogs.*

1. *The Effect on the Clinical Symptoms.*—Since MacCallum and Voegtlin (1909) discovered the favorable effect of calcium administration in tetanic dogs, their experiments have been repeated many times, and it is proved that calcium is able to check all the symptoms and that the animals may seem absolutely normal for a while; but after a shorter or longer period the tetanic symptoms reappear and may again be checked by a new injection. Most of the investigators do not seem to have

been able to preserve completely parathyroidectomized animals by calcium administration. Only one of MacCallum and Voegtlin's dogs lived for a longer time; after the period of acute tetany treated by calcium, the dog passed into a condition where tetany only occurred occasionally and could be immediately checked by calcium treatment. This dog was killed after  $4\frac{1}{2}$  months. It is probably of importance that this dog was fed *bones*. Frouin (1909), as mentioned before, claims to have preserved completely thyroidectomized dogs by calcium treatment. But most of the animals die in spite of calcium treatment. As late as 1922 Biedl says (*Innere Sekretion*, 1922): "Eine Verlängerung des Lebensdauers bei täglichen Calciumgaben konnte ich bei meinen parathyreopriven Katzen niemals beobachten." Marine (1914) maintains that calcium will not permanently prolong life if the operation is complete.

In the present experiments the effect of calcium administration in acute tetany is studied in Dogs 10, 11, and 12, as previously mentioned. In all these dogs a complete disappearance of all the tetanic symptoms was noticed; they appeared normal in all their behavior for a while. The day after the injection, however, the dogs usually showed symptoms of tetany, or they were depressed, lost their appetite, and had all the signs of an approaching attack. A new injection had the same beneficial effect. A 5 per cent solution of calcium chloride was first employed, later a 10 per cent solution; it was injected into the heel vein by the help of a Record or a Luer syringe. Usually 10 cc. equal to 1 gm. of calcium chloride were injected, sometimes 20 cc.; the doses employed were larger than those employed by others. MacCallum and Voegtlin used lactate or acetate for the most part, which contains less calcium in the molecule than the chloride. Toxic effects of the injections were often noticed for about half an hour after; they consisted in slow and irregular heart action, and the dogs seemed to feel unwell. Increased salivation and a strong desire to void were also the effects of the injections. Subcutaneous injections of such strong solutions are very dangerous; extensive necrosis of skin, subcutis

and muscles is the result. It is striking to see the immediate relief of all the symptoms following the intravenous injection of calcium salts. The effect on the appetite is also remarkable. Dogs, which before the injection refused to touch the most inviting food, immediately after the injection ran into the stable and consumed everything eatable they could find.

Why is the action so short and why is it not possible to preserve completely parathyroidectomized animals by calcium treatment? This question is very important because the theory of calcium deficiency as the cause of the symptom has been rejected partly because of the failure of calcium to preserve the animals. An attempt to solve the problem was made by experiments to determine the fate of the injected calcium.

2. *The Fate of Intravenously Injected Calcium Chloride in Parathyroidectomized Dogs.*—The injection of 1 or 2 gm. of calcium chloride in dogs must raise considerably the calcium content of the blood and by diffusion that of the tissue fluids also. It is easy to calculate *how much* it will be raised if the weight of the dog and the value of the blood calcium are known, and an even distribution is assumed.

*Dog 10*, that had the first attack of tetany May 13th, 5 days after the operation (p. 43) and then had a serum calcium of 5.06 mg., was given 1.1 gm. of calcium chloride intravenously, and 1 or 2 gm. daily for the following days. Nevertheless, almost every morning there were symptoms of tetany, and the

TABLE XXIV.

*Dog 10. Weight 25.00 Kg. The Effect of Intravenous Calcium Administration on the Blood Calcium.*

Date.	Calcium in 100 cc. serum.	Remarks.
	mg.	
1922 May 15, 1 p.m.	4.20	Violent tetany. 1:15 p.m., 2g. $\text{CaCl}_2$ in 5 per cent sol. intrav.
" 1:30 p.m.	13.70	No tetany.
May 16, 1 p.m.	4.52	Severe tetany.

blood calcium had dropped to the same low level as before; the injected calcium, therefore, must have disappeared again very rapidly.

From Table XXIV will be seen that Dog 10, 7 days after the operation, in spite of daily injections of large doses of calcium chloride, has violent tetany with a serum calcium of 4.2 mg.; 40 cc. of 5 per cent calcium chloride (2 gm.) are injected in the course of 15 minutes; 15 minutes after the injection the serum calcium is found increased to 13.7 mg.; the next day at 1 p. m. the dog has violent tetany again and the blood calcium is 4.52 mg.

That the serum calcium increases considerably after intravenous calcium administration is also seen from Table XXII, p. 44.

This table shows that Dog 11, during an attack of tetany 8 days after the operation, had a serum calcium of 4.76 mg.; half an hour after the injection of 1 gm. of calcium chloride in 10 per cent solution the blood calcium is found to be 11.52 mg. Both the blood sugar and the alkali reserve were unchanged after the injection (the employed solution had a neutral reaction). Also Table XXIII, p. 46, shows that the serum calcium, when determined in the morning, always is low in Dog 12, in spite of daily injections of 1 or 2 gm. of calcium chloride.

To clear up the question of how the injected calcium is disposed of, the following experiments were planned: Dogs 10, 11, and 12 were given calcium free food for one day, and the second day a fixed dose of calcium chloride was injected; blood was drawn at different intervals during 24 hours for the determination of calcium and phosphates. The dogs were kept in metabolism cages during this time and urine and feces for the 24 hours were collected and analyzed for calcium, using McCruden's methods. Dog 10 had regular movements every morning and the bowels were emptied in the morning before the experiment started, and the following morning at 3:30 a. m. The other dogs were given a high enema to rinse out the colon before the experiment, and at the close of the experiment the colon was rinsed out again and the contents collected. The

bladder was catheterized before the period and the urine discarded; after 24 hours catheterization was again performed.

*Abstract of Protocols.*

*Dog 10.*—Experiment May 24, 1922, 16 days after the operation and 11 days after the onset of tetany (see p. 43). Has had tetany almost every day, which has been checked by calcium injections. Last injection May 23 at 12 noon (2 gm. of calcium chloride). Was given a diet consisting of bread baked of wheat flour and water, porridge (of wheat), and margarin on the day before and on the day of the experiment.

TABLE XXV.

*Dog 10. Weight 26.10 Kg. Calcium and Phosphates in Serum Following the Injection of 2.0 g. of CaCl<sub>2</sub> Intravenously.*

Date.	In 100 cc. serum.		Remarks.
	Calcium.	Inorganic P.	
	mg.	mg.	
1922			
May 24			
10:25 a.m.	6.37	6.6	No tetany. 10:30 a.m. 2g. CaCl <sub>2</sub> intrav.
10:45 a.m.	15.18	6.8	
12:45 p.m.	12.88	7.3	
2:45 p.m.	10.54	7.7	
7:30 p.m.	8.20		
3:30 a.m.	7.48	7.7	3:45 a.m. feces collected.
May 25			
11:30 a.m.	5.60	6.8	

Table XXV and Fig. 3 show the results. It is seen that 15 minutes after the injection of 2 gm. of calcium chloride, the calcium is 15.1 mg. and then decreases rapidly; 24 hours after the calcium value is a little lower than the value before the injection. An amount of calcium a little larger than the amount injected must have disappeared from the blood. The dog weighed 26.10 kg.; if the body fluids are supposed to be 70 per cent of the weight, this dog had about 18 liters of body fluids. If the injected amount of calcium was evenly distributed throughout this fluid, the calcium content would be raised 3.9



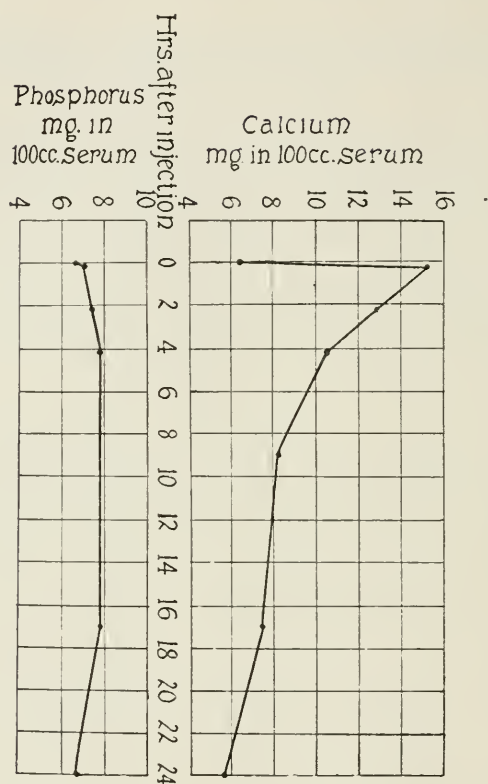


FIG. 3. Dog 10. The curve corresponding to Table XXV.

mg. per 100 cc.; in blood with the original value of 6.37 mg. this would correspond to 10.27 mg. It is seen from the table and the curve that this level is not reached until about 4 hours after the injection; which means that calcium chloride diffuses

TABLE XXVI.

*Dog 10. Calcium Excretion in Urine and Feces May 24-25.*

Urine Calcium.	Feces Calcium.	Total.
<i>gm.</i>	<i>gm.</i>	
0.055	0.543	0.598
Injected		0.723

rather slowly from the blood. There is a distinct rise in the inorganic phosphates after the injection.

From Table XXVI it is seen that an amount of calcium corresponding to 86 per cent of the amount injected is found in the feces and the urine; of this amount about 90 per cent is found in the feces and only 10 per cent in the urine. This is remarkable, as the calcium in the blood must have been for some time decidedly above the threshold, and yet only small amounts passed through the kidneys. The feces were emptied at 3:30 a. m. when the blood calcium was as high as 7.48 mg.; this may account for the failure to find all of the disappeared calcium in the excretions.

*Dog II.*—Experiment June 20, 1922, 14 days after the operation and 13 days after the onset of tetany (see p. 44). Had tetany almost every day and was given calcium injections daily. The last injection was given the day before the experiment at 3:30 p. m. (1.5 gm. of calcium chloride). Calcium free food (bread baked of wheat flour and water; margarin) was given the day before and on the day of the experiment. No calcium was given orally to this dog.

TABLE XXVII.

*Dog II. Calcium and Phosphorus in Serum Following Injection of 1.6 gm. Calcium Chloride Intravenously. Weight 14.5 Kg.*

Date.	Calcium.	Inorganic P.	Remarks.
	in 100 cc. serum.		
	mg.	mg.	
1922			
June 20			
Before	5.2	7.1	11:15 a.m., injection of 16 cc. 10 per cent sol. of CaCl <sub>2</sub> .
11:30 a.m.	15.8	7.9	
2:00 p.m.	10.0	7.8	
3:30 p.m.	7.2	7.9	
8:00 p.m.	6.6	8.3	
12:00 a.m.	5.8	5.4	
June 21			
11:15 a.m.	5.3	6.7	

# THE PHYSIOLOGY OF THE PARATHYROIDS

Table XXVII and Fig. 4 show the result of the experiment. The injected calcium (1.6 gm. of calcium chloride) disappears even more rapidly than in the previous experiment, and 24 hours after the injection the calcium has the same value as

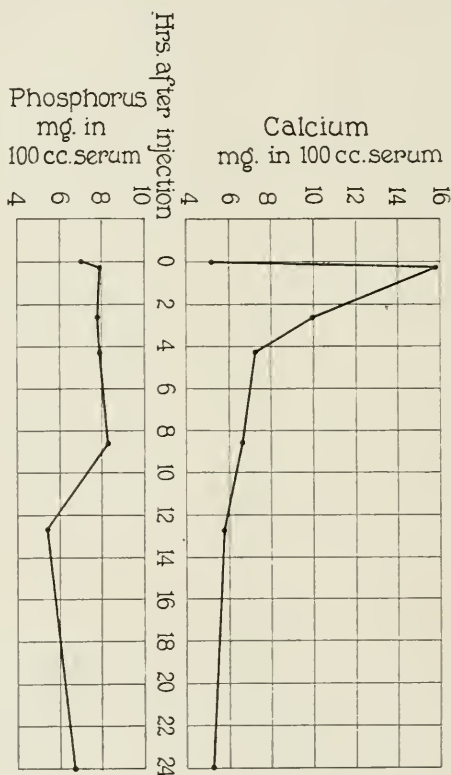


FIG. 4. Dog. 11. The curve corresponding to Table XXVII.

before; that is, there has disappeared from the blood an amount of calcium exactly corresponding to the amount injected. Assuming an even distribution, the injected calcium would increase the serum calcium to 10.9 mg.; it is seen that this level is not reached until about  $2\frac{1}{4}$  hours afterwards, which confirms the observation of the previous experiment, that calcium chloride diffuses rather slowly from the blood. Also in this experiment there is a marked rise in the phosphates.

TABLE XXVIII.

*Dog 11. Calcium Excretion in Urine and Feces June 20-21, 1922.*

Urine Calcium.	Feces Calcium.	Total.
gm.	gm.	
0.042	0.502	0.546
Injected		0.578

As Table XXVIII shows, an amount of calcium corresponding to the amount injected is found in urine and feces, but more than nine-tenths is excreted in the feces and less than one-tenth in the urine.

*Dog 12.*—Experiment Aug. 29, 1922, 8 days after the operation and 6 days after the onset of tetany; tetany was checked by daily injection of calcium chloride, but reappeared again the following morning (see page 45). The day before the experiment no calcium was injected. Was given calcium free food (the same as in the other experiments) the day before and on the day of the experiment. Did not eat these two days.

TABLE XXIX.

*Dog 12. Calcium and Phosphates in Serum Following Injection of 1.6 gm. Calcium Chloride Intravenously. Weight 15.60 Kg.*

Date.	In 100 cc. serum.		Remarks.
	Calcium.	Inorganic P.	
	mg.	mg.	
1922			
Aug. 29	4.26	4.9	Tetany. 11:30 a.m., injection of 1.6 gm. of CaCl <sub>2</sub> .
11:45 a.m.	17.12	8.4	No tetany.
1:45 p.m.	11.16	8.8	
3:30 p.m.	8.54	8.2	
6:20 p.m.	7.44	7.2	
11:00 p.m.	6.50	7.4	
Aug. 30	5.42	5.7	No tetany.
11:30 a.m.			

Table XXIX and Fig. 5 show the result of the experiments; 1.6 gm. of calcium chloride was injected. The slope of the

curve is identical with those of the other dogs. The calcium value at the end of the period is a little higher than the original value; that is, some of the injected calcium is still retained in the blood. Assuming an even distribution, the injected cal-

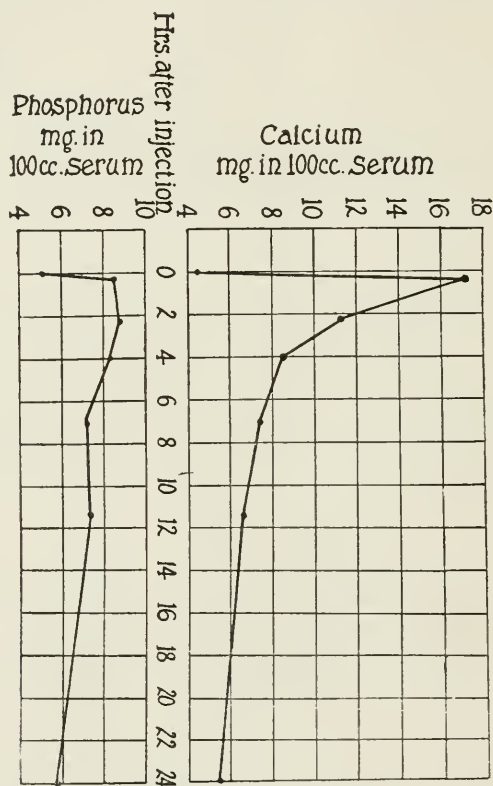


FIG. 5. Dog 12. The curve corresponding to Table XXIX.

cium would increase the serum calcium to 9.56 mg.; this level is not reached until about 3 hours after the injection. There is a marked rise in the phosphates.

Table XXX shows the results of the feces and urine analyses. It is seen that an amount of calcium corresponding to only 30 per cent of the injected calcium is found excreted during the 24 hour period. The cause of this may be that the dog did not



TABLE XXX.

*Dog 12. Calcium Excretion in Urine and Feces August 29-30, 1922.*

Urine Calcium.	Feces Calcium.	Total.
<i>gm.</i>	<i>gm.</i>	<i>gm</i>
0.022	0.150	0.172
Injected		0.578

eat for 2 days and at the end of the period there was no feces in the colon; the enema returned colored with a few lumps of feces of the size of a nut. If the injected calcium was excreted through the gut, there was no feces to carry it down. This may be the explanation of why so little was found excreted; the small amount of feces obtained was very rich in calcium.

#### *Summary of the Results.*

1. Calcium chloride injected intravenously into tetanic dogs disappears rapidly from the blood.

2. The injected calcium seems chiefly to be excreted through the feces; less than 10 per cent is excreted through the urine.

3. The calcium injections cause a marked rise in the phosphates of the serum.

4. Although the calcium disappears relatively rapidly from the blood, the rate of diffusion into the tissue fluids is rather slow.

The experiments permit the following *conclusion*:

The reason why the beneficial action of calcium injections on the symptoms of tetanic dogs is so short is that the calcium disappears rapidly from the blood. The increase in the phosphates may indicate that the injected calcium is converted into calcium phosphate before the excretion. When all the injected calcium is disposed of the phosphates have returned to their previous value

#### *II. Latent Tetany.*

##### *A. The Preservation of Completely Parathyroidectomized Dogs and the Production of Latent Tetany.*

The so called latent tetany was first described by Vassale (1898). This condition may result from the removal of two or

three parathyroids, and its characteristic feature is that the animals, which after the operation have had no symptoms or only temporary ones and seem to be quite normal, under certain conditions may show the characteristic tetanic symptoms. In the now famous dog of Vassale, three parathyroids were removed, and the dog showed transitory symptoms of tetany from which it recovered completely. 18 months after the operation the dog gave birth to eight puppies, and during the lactation period 5 days later had an attack of violent tetany. The tetany-producing factors in latent tetany may be of different kind, such as muscular exertion, puerperium and meat feeding. Tanberg obtained a condition of chronic tetany, developed through a latent period in three cats. They had an initial attack of tetany and then passed into a symptom-free period followed by a state of chronic tetany, from which they died. In this latter period tetany could be produced by exercise.

According to Biedl latent tetany always is present in partially parathyroidectomized animals, even if they show no symptoms. But Tanberg maintains that the extirpation of three parathyroids does not necessarily produce this condition and the removal of four glands may also fail to do so; the animals in this case may either die from acute tetany, or continue to live, apparently in a normal condition, with the help of accessory glands. The production of latent (and chronic tetany) will, therefore, be merely accidental. The present experiments have shown that this is true. None of the partially parathyroidectomized dogs showed any symptoms of tetany either during rest and on a milk diet, or after muscular exertion and on a meat diet. Several of the dogs were observed for a long period (8 months). Biedl's assertion that the removal of three glands produces latent tetany, therefore, cannot be taken as a general rule. It was, therefore, necessary to remove the fourth gland in the partially ectomized dogs to get any symptoms at all. The results of these operations have been recorded elsewhere. It will be remembered that two of the completely parathyroidectomized dogs recovered spontaneously during milk feeding

(Dogs 1 and 2) and passed into a symptom-free condition; the first dog had a good appetite and could drink the milk easily, the second dog refused to eat and had to be given the milk by stomach tube. That this milk feeding contributed to the survival of these dogs will be seen from experiments to be recorded later. As these two dogs had recovered spontaneously, a series of dogs from which four glands had been removed were left to themselves, except that efforts were made to administer a certain amount of milk daily. Most of them vomited, however, and they all died within a short time as previously recorded. Three dogs, completely parathyroidectomized in one operation, were given calcium salts in an attempt to carry them over the first critical period after the operation. According to the current view, one of the conditions for the development of latent tetany is the existence of some parathyroid tissue in the form of accessory glands, which need a certain time for hypertrophy before they are able to meet the demands of the organism.

Of the three dogs treated with calcium (Dogs 10, 11 and 12) one died (Dog 11) after 3 weeks; its condition was complicated by necrotic ulcers of three legs as described in an earlier chapter, and the dog may have died from intoxication from these ulcers. The other two dogs recovered completely; the doses of calcium chloride employed could be lowered and at last omitted, and the dogs lived and behaved as normal dogs. These four dogs that recovered after the acute tetanic period have formed the material for a series of experiments to study the various factors involved in the production of tetany. *They could, whenever it was desired, be brought into tetany and saved again; they were all in a condition of true latent tetany.* Dog 1 was used for experiments with meat diet, which produced fatal tetany and the dog died 2 months after the operation. Dog 2 lived for more than 20 months, was used for numerous experiments and was then killed. Dog 10 was also killed by meat feeding 5½ months after the operation. Dog 12 was killed 3 months after the operation after having been used for various experiments.

In all of these dogs careful microscopic examinations were made to determine the number of parathyroids taken out and

if there were any left *post mortem*. A short review of the history of these four dogs will be given below. The first acute period following the operation has been described before; for Dogs 10 and 12 the protocols of this period will be given more in detail, as the doses of calcium chloride given are of importance for the production of the latent tetanic stage.

*Abstracts of Protocols: Dog 1.*—Partial parathyroidectomy May 4, 1920 (see p. 21); removal of the fourth gland Jan. 5, 1921 (see p. 35 and Table XIV). Recovered spontaneously from acute tetany and was to all appearances a normal dog from January 17th. The dog lived on a diet of 500 cc. of milk and bread, was full of life and energy, ran up and down the corridor at a dangerous speed when let out in the morning, and showed no signs of tetany. The nitrogen metabolism was examined during this period and the blood chemistry followed. February 18th,  $1\frac{1}{2}$  months after the operation the dog was given meat; 5 days after tetany developed and the dog died 11 days after the meat diet was started. Microscopic examination of the remaining part of the thyroid showed no *parathyroid tissue*. Table XXXIV, p. 65, shows that during the latent tetanic condition the alkali reserve and blood sugar were normal, but the *serum calcium* was 6 mg.

*Dog 2.*—Partial parathyroidectomy Dec. 13, 1920 (see p. 23); removal of the fourth gland Mar. 14, 1921 (p. 35). Developed violent tetany, was treated by feeding 500 cc. of milk by stomach tube daily. From the beginning of April was symptom-free and could be kept in a condition, to all appearances normal, for as long a time as desired provided the diet contained 500 cc. of milk. This dog could be brought into tetany whenever it was desired, usually within 24 hours, by changing the diet to meat. The dog lived for nearly 21 months after the operation and was killed Dec. 2, 1922, by chloroform. The remaining part of the thyroid was examined by serial sections; it contained *no parathyroid tissue*. Table XXXI shows blood analyses taken when the dog had entered the symptom-free period.

TABLE XXXI.

*Dog 2. Complete Parathyroidectomy March 14, 1921.*

Date.	Weight.	Blood Sugar.	Alkali Reserve.	Calcium in 100 cc. serum.	Remarks.
	kg.	per cent.	volumes per cent.	mg.	
1921 Apr. 6	10.73	0.099	52.5	5.22	Recovered after violent tetany, but still sick.
" 26	10.75	0.098	54.3	5.87	Absolutely normal.

It will be seen that the alkali reserve and the blood sugar are normal, *but the serum calcium is still low.*

*Dog 10.*—Complete parathyroidectomy May 8, 1922 (see p. 43 and Table XXI). Onset of tetany May 13th. Was treated by intravenous injections of calcium chloride as follows: May 13th: 1.1 gm. of calcium chloride in 5 per cent solution at 3:40 p.m.; May 14th no tetany, but was given a prophylactic injection of 0.5 gm. of calcium chloride at 10 p.m.; May 15th violent tetany, was given 2 gm. at 1 p.m. From now on daily 1 liter of milk with 5 gm. of calcium lactate. May 16th violent tetany, 1.5 gm. of calcium chloride in 10 per cent solution at 1 p.m., and 0.5 gm. at 8 p.m. May 17th: from now on regularly 10 cc. of 10 per cent calcium chloride were given twice daily, 2 gm. a day in all (besides the milk and 5 gm. of calcium lactate). The following days no symptoms, eats all the food with a good appetite. On May 24th the experiment to determine the fate of injected calcium chloride was performed (see Table XXV, p. 51); on the two days preceding the experiment no calcium lactate was given; on the day before and on the day of the experiment calcium-free food was given, as described before. On the preceding day only one injection of 2 gm. calcium lactate at 12 p.m. was given.

From May 25th the daily dose was lowered to 1 gm. of calcium chloride once a day, but 1 liter of milk with 5 gm. of calcium lactate was still given. There was no tetany and the doses were further lowered. May 29th and 30th, 0.5 gm. daily; May 31st, 0.25 gm., and from June 1st no injection, while 5 gm. of calcium lactate were still added to the milk. From June 7th no calcium was added to the milk. There had been no symptoms since May 17th. On June 23rd there was tetany, however, (serum calcium was then 4.24 mg.) which was checked by the injection of 1 gm. of calcium chloride. Calcium lactate was added to the milk again, at first 4 gm. a day, and from July 10th to August 16th 2.5 gm. to 1 liter of milk (the calcium lactate was always first dissolved in 200 cc. of water before adding it to the milk). From Aug. 16th no calcium was added, and the dog could be kept without symptoms when the diet contained 1 liter of milk. Died from tetany produced by meat diet on October 18, 1922,

TABLE XXXII.

*Dog 10. Complete Parathyroidectomy May 8, 1922.*

Date.	Weight. kg.	In 100 cc. serum.		Remarks.
		Calcium. mg.	Inorganic P. mg.	
1922				
Aug. 16	26.50	6.98	7.2	Calcium lactate in food discontinued.
" 25	25.60	5.88	6.9	No tetany.
Sept. 11	27.40	8.22	7.1	No tetany.



5½ months after the operation. Microscopic examination of the four remaining poles of the thyroid showed *no parathyroid tissue*.

Table XXXII shows the chemical findings during the first part of the latent stage. It will be seen that during the summer time when 2.5 gm. of calcium lactate were added to the milk the serum calcium increased to almost 7 mg.; when the calcium lactate was omitted the serum calcium dropped a little but on September 11th it was up again. The phosphates kept above the normal level.

*Dog 12.*—Complete parathyroidectomy Aug. 21, 1922 (see p. 45 and Table XXIII). Onset of tetany August 23rd; was given 1.2 gm. of calcium chloride in 10 per cent solution 11:30 a.m. and 1.0 gm. at 9 p.m. August 24th no symptoms; 0.7 gm. 8 p.m. August 25th no tetany, no injection, but 3 gm. calcium lactate in the food. August 26th no calcium; milk was not touched. August 27th 6 p.m. tetany; 1 gm. of calcium chloride; no calcium orally. August 28th no tetany, no injection, no calcium orally; was given calcium free food. August 29th: experiment to determine the fate of the injected calcium as revealed on Table XXIX, p. 55, calcium-free food; 1.6 gm. of calcium chloride. August 30th: tetany; 1.0 gm. calcium chloride 11 p.m. From August 31st no injection, but 3 gm. calcium lactate in 1 liter of milk daily given by stomach tube. From September 3rd no added calcium, but 1 liter of milk with porridge or bread. Was symptom-free until September 9th when there was a violent attack of tetany which was cured by 1 gm. of calcium chloride intravenously. Was therefore given 3 gm. of calcium lactate in milk again and the condition was now excellent and the serum calcium increased (see Table XXXIII); from September 16th therefore only milk without calcium lactate was given. September 21st: again tetany which was checked by 500 cc. of milk with 3 gm. of calcium lactate given by stomach tube. The following days the dog was given 1 liter of milk with 3 gm. of calcium lactate daily; during this time glucose tolerance tests were made. From September 26th only 1 liter of milk without calcium lactate was given (with porridge); from this time the dog could be kept without symptoms for as long a time as desired when the diet contained a minimum of 500 cc. of milk a day. A series of experiments were performed and the dog was killed November 11, 1922, by intravenous injection of 5 cc. of chloroform, 3 months after the operation. Microscopic examination of the four remaining poles of the thyroid showed *no parathyroid tissue*.

Table XXXIII shows the calcium and phosphates of serum in the latent period; calcium has increased a little since the period of acute tetany (compare Table XXIII, p. 46), *but is*

TABLE XXXIII.

*Dog 12. Complete Parathyroidectomy August 21, 1922.*

Date.	Weight.	In 100 cc. serum.		Remarks.
		Calcium.	Inorganic P.	
	kg.	mg.	mg.	
1922				
Sept. 16	16.20	7.24	5.4	No tetany.
" 21		4.66		Tetany.
" 27	15.60	7.46	5.6	No tetany.
Oct. 4	15.50	7.24	5.8	Remains symptom-free on 1 liter milk.

*still much below the normal value*; inorganic phosphorus keeps above the normal level, but in relation to the high values in the acute period the phosphorus has decreased considerably.

*Summary.*—Four dogs, from which all the ordinary parathyroids had been removed passed from a period of acute tetany into a symptom-free condition and were to all appearances normal dogs. Two of these dogs recovered spontaneously on a milk diet, partly given by stomach tube; the other two were treated from the onset of tetany with calcium chloride administered intravenously; they were also given milk, partly with added calcium lactate. In spite of the fact that the doses of calcium chloride injected were rather large (maximum 2 gm. daily), the dogs usually had tetany the following day, which was checked by a new injection, and this was carried on day after day. The doses employed could later be lowered and at last omitted, and the dogs could be kept without symptoms on a diet containing 1 liter of milk with 3 to 4 gm. of calcium lactate, dissolved in water, added to it. Then the added calcium could be omitted and the two dogs were normal for a while on a milk diet (1 liter of milk and porridge or bread). Tetany returned, however, but was again checked by administration of calcium intravenously or orally and calcium lactate was given again. Finally the calcium lactate could be omitted and the dogs could live indefinitely without symptoms on a diet containing 500 to 1000 cc. of milk a day. This stage was reached by one of the dogs after 1 month; in the other after 2 months.

The calcium administration seemed to have carried the dogs over a critical period; two of the dogs prove, however, that animals deprived of all the ordinary parathyroids can recover spontaneously from the first acute attack after the operation. That the milk diet attributed to this recovery will be evident from experiments to be recorded later.

Though these dogs to all appearances were absolutely normal and seemed to be able to live indefinitely without symptoms on a milk diet, blood examination showed that there still were characteristic changes in the blood. Blood sugar and alkali reserve were normal, but *the calcium content of serum was still low in all four dogs*. In the partially parathyroidectomized dogs there was a drop in the blood calcium when three glands were removed, but after a while the blood calcium was restored to the normal again and tetany could not be produced in any of the dogs. In these four completely parathyroidectomized dogs the blood calcium was still low, and as will be seen from the following experiments, tetany could be produced simply by changing the diet to meat. *The low calcium in these dogs is very significant and evidently characterizes latent tetany in contrast to cured tetany*. The inorganic phosphorus was not determined during this symptom-free period in Dog 1; in Dog 2 phosphorus determinations were started 1 year after the operation, and was then 5.5 mg., a value decidedly higher than the normal. In both Dogs 10 and 12 the inorganic phosphorus was higher than normal when determined in the symptom-free period. All the dogs increased in weight and there were no trophic disturbances except that Dog 2, 9 months after the operation, showed cataract on both eyes, but vision was apparently not very much damaged.

#### *B. The Relation of the Diet to Tetany Production in Latent Tetanic Dogs.*

After the operation all of the dogs were given a milk diet, as mentioned before, as milk is supposed to have a beneficial influence on the symptoms. Meat diet is supposed to favor the

production of tetany. The reason for this difference between milk and meat is not known, but meat is supposed to increase the production of the "tetany poison" (see Blum).

1. *Meat Diet versus Milk Diet.*—It was first tried to produce tetany by giving meat to latent tetanic dogs.

*Experiment with Dog 1.*—This dog was given meat diet 1½ months after the operation, when it had lived for a long time without any symptoms on a milk diet. From Feb. 18, 1921, 600 gm. of minced horse meat were given a day. The first 3 days the meat was eaten with great appetite, but on February 21st some of it was vomited, but again consumed. February 22nd the dog was more quiet, but ate all its food. February 23rd 50 gm. were left, and this day there was rigidity of the hind legs in the morning, and an attack of convulsions and trismus later in the day. The following two days only a small part of the meat was consumed and the dog had always tetany when taken out of the stable, while there were usually no symptoms when it was kept quiet. This was no absolute rule, however, as convulsions might appear when the dog was lying down. From February 25th bread and margarin were given as the dog would no longer eat meat; only a trifle was eaten, however, and the tetanic convulsions grew more violent the following days. February 28th 500 cc. of milk were given and the dog was more lively in the afternoon; also the following day, March 1st, 500 cc. of milk were given; while this was eaten, the dog had an attack of violent tetany with opisthotonus and trismus.

TABLE XXXIV.

*Dog 1. The Effect of Meat Diet on the Latent Tetanic Condition One and a Half Months After Complete Parathyroidectomy.*

Date.	Weight.	Blood Sugar.	Alkali Reserve.	Calcium in 100 cc. serum.	Remarks.
	kg.	per cent.	volumes per cent.	mg.	
1921 Feb. 9	13.55	0.097	50.1	6.00	Meat diet started February 18.
" 23	13.60	0.079	50.3	5.54	Tetany.

At 6 p. m. it was found dead in the stable. Autopsy revealed nothing that could explain death.

Table XXXIV shows that the blood calcium goes down during the meat feeding and when tetany occurs is lower than in the symptom-free period. Alkali reserve and blood sugar are normal. This dog, which could be kept in an apparently normal condition on a milk diet is killed when meat is given; the symptoms appear after 5 days and death occurs 11 days after the meat diet started. An attempt to save the dog by giving 500 cc. of milk the last 2 days, failed.

*Experiments with Dog 2.*—It was discovered by chance that meat diet produced tetany in this dog. During glucose tolerance tests (to be described later) 24 days after the complete removal of the parathyroids, the dog was given fish pemmican one day; the next day it showed typical signs of tetany, which were checked by 1 liter of milk. About 1 year later the dog was given meat diet, and the changes in the blood studied. The dog had been without any symptoms on a milk diet (500 cc. of milk and porridge). April 26, 1922, 300 gm. of minced horse meat plus 25 gm. of fat were given daily. April 27th there was no tetany and all the meat was eaten. April 28th: Clonic convulsions in shoulders and head; only a little of the

TABLE XXXV.

*Dog 2. The Effect of Meat Diet on the Latent Tetanic Condition Thirteen Months after Complete Parathyroidectomy.*

Date.	Weight.	Blood Sugar.	Alkali Reserve.	Calcium in 100 cc. serum.	Remarks.
	kg.	per cent.	volumes per cent.	mg.	
1922					
Apr. 26	11.45	0.091	55.3	6.66	No symptoms. To all appearances normal. Meat diet started.
" 27		0.095	57.7	5.70	No symptoms.
" 28					
11 a.m.	11.45	0.099	47.6	5.28	Mild tetany.
7:30 p.m.				4.96	Violent tetany. Injection of calcium chloride.
Apr. 29	11.45			5.56	No symptoms.



meat was eaten. In the evening the condition was worse and at 10 p. m. the dog was lying on the floor in continuous convulsions and with a marked dyspnoea. At 11:20 p. m. 50 cc. of a 1 per cent solution of calcium chloride were injected slowly; there was immediate relief of the symptoms and next morning the dog was normal again.

Table XXXV shows that the blood calcium was 6.66 mg. when the meat diet started; when tetany was observed the blood calcium was 5.28 mg. and later in the day, when the dog had violent tetany, the calcium was 4.96 mg. The next day, when the dog was normal again, the calcium was 5.56 mg. The blood sugar was unchanged but the alkali reserve dropped. Urine analyses showed an increased output of acid and ammonia on the day when tetany occurred. (The dog was catheterized every morning and the whole 24 hour specimen analysed.) In a later experiment this dog was again given meat which produced tetany after 2 days. The experiment was made in order to study the action of calcium administration in advanced tetany and is recorded on page 85 and Table L, p. 87.

*Experiment with Dog 10.*—Meat was given to this dog 4½ months after the operation; the dog had lived for a long time without symptoms on a milk diet. It was planned to let the dog eat meat until he died from tetany. Meat diet was started Sept. 26, 1922; 600 gm. of minced horse meat were given daily. There were no symptoms till 8 days later; 9.2 gm. of calcium lactate were then given which checked the symptoms; meat diet was continued; tetany occurred again and the dog lived for another 14 days. The convulsions were violent and of epileptic type; they very often started with a cry; each attack lasted for ½ an hour, then there was about 2 hours rest and the convulsions reappeared. The dog was apparently blind the last 2 days before death; it was furious, however, and bit everyone who came within reach; no examination of the eyes could therefore be made.

Table XXXVI shows that the blood calcium was unaltered the first 4 days. After another 4 days, when tetany occurred,

TABLE XXXVI.

*Dog 10. The Effect of Meat Diet on the Latent Tetanic Condition Four and a Half Months after Complete Parathyroidectomy.*

Date.	Weight.	In 100 cc. serum.		Remarks.
		Calcium.	Inorganic P.	
	kg.	mg.	mg.	
1922				
Sept. 26	26.90	6.00	7.9	No tetany. Meat diet started.
" 30	26.50	6.16	8.8	No tetany.
Oct. 4		4.16	7.7	Tetany; symptoms checked by 9.2 gm. of calcium lac- tate orally.
" 13		3.56	8.3	Violent convulsions. Died October 18.

the blood calcium went down to 4.16 mg. The calcium later went further down to 3.5 mg. The phosphates kept at a high level and were rather irregular.

*Experiment with Dog 12.*—Dog 12 was given meat diet several times and usually showed tetanic symptoms the second day. For instance, on October 9, 1922, 50 days after the operation, 450 gm. of minced horse meat and 50 gm. of fat were given; October 10th pronounced symptoms of tetany, which disappeared after milk feeding; October 11th meat diet was given again; October 12th tetany, which was checked by milk. These periods of meat diet served to produce tetany for the glucose tolerance tests which will be recorded more thoroughly later. Another experiment was performed on Nov. 6, 1922: meat diet was started and 3 days later tetany appeared. As Table LI, p. 89, shows, the calcium dropped from 7.02 mg. to 5.30 mg. and further to 4.70 and 4.14 mg.

*Summary.*—The experiments prove the favorable effect of milk diet and the harmfulness of meat diet in parathyroid-ectomized dogs. The dogs which are in a state of latent tetany can live without any symptoms in an excellent condition on a diet containing a minimum of 500 cc. of milk a day; meat diet after a short time usually within 24 to 48 hours produces the typical tetanic symptoms accompanied by loss of appetite

and depression. These symptoms can be checked again by milk diet, provided the symptoms are not too violent or too advanced. During the period of meat diet the blood calcium invariably drops, often to a very low level.

2. *Has Meat Diet a Specific Tetany-producing Effect; or Is It the Withdrawal of Milk that is Responsible for the Symptoms?*—The experiments of Tanberg on chronic tetanic cats suggest that it is the milk which prevents tetany, and that meat diet in itself is no more harmful than other food.

Dog 2, which, as stated above, became tetanic when given fish pemmican, later during the glucose tolerance tests was given 50 gm. of fat besides the 60 gm. of glucose used for the test (about 700 calories, 6.3 calories per kilogram), and no other food that day. The next day it had a severe tetanic attack and was lying on the floor with all legs extended, opisthotonus and trismus. Was given 1 liter of milk by stomach tube and was symptom-free the next day.

The experiments recorded in the following chapter justify the conclusion that it is the withdrawal of milk that causes tetany; *milk protects latent tetanic dogs against tetany.*

3. *Why Milk Prevents Tetany.*—Morel (1912) pointed out that milk may act as a protective against tetany either by its calcium content or by specific substances (parathyroid hormone?) contained in it. The observation of Morel (1912) that parathyroidectomized puppies could be protected against tetany by feeding them cow's milk, *provided it was unboiled*, favors the view that milk contains specific substances which act as protection against tetany.

a. *Artificial Milk.*—In the first experiment performed, milk was replaced by protein, carbohydrate and fat in the same proportions as in milk, and a corresponding amount of artificial milk ash was added. Dog 2 was used for the experiments; 500 cc. of milk were sufficient to keep this dog symptom-free.

The milk was replaced by olive oil, cane sugar and "glucose," a flour made for diabetics, which by analysis was found to con-

tain per 100 gm.;<sup>1</sup> 43.6 gm. protein; 42.6 gm. carbohydrate (including cellulose); 5.8 gm. of ash, and 8.1 gm. of water.

The following artificial milk ash corresponding to 10 liters of milk was prepared:

NaCl	10.0 gm.
MgCl <sub>2</sub>	4.4 "
Ca-phosphate (dibasic)	30.0 "
KHCO <sub>3</sub>	18.4 "
CaCO <sub>3</sub>	18.0 "

Of this mixture 4 gm., corresponding to 500 cc. of milk, were added daily to the food. This ash was calculated to contain the anions and cations in the same amounts as they are found in milk. A serious mistake was made in preparing this milk, however; the calcium compounds used have very little solubility, whereas the calcium salts in milk are completely dissolved. The resorption of this artificial milk ash must have been very difficult.

The experiment was started May 3, 1921, 2 months after the complete parathyroidectomy. The dog weighed 10.5 kg. It was given 87 gm. of glucose, 13 gm. of cane sugar, 40 gm. of olive oil, and 4 gm. of artificial milk ash. This represents 38 gm. of protein, 50 gm. of carbohydrates, and 40 gm. of fat, and 9 gm. of ash, of which 4 gm. represents milk ash, corresponding to 500 cc. of milk; 700 calories in all. This was boiled with water to a soup, divided into three parts, and given by stomach tube at 10, 1, and 6 o'clock. The next day, 2 p. m., the dog has severe tetany with tonic and clonic convulsions, opisthotonus and trismus; 8 p. m. 500 cc. of milk were given and the next day the dog was symptom-free. The same experiment was repeated several times with the same result. In one of these experiments, on November 15th, the same year, 8 months after the operation, the same diet was given and in addition 60 gm. of wheat flour boiled with water, as the original diet was rather low in calories.

<sup>1</sup> The analysis of the "glucose" was kindly undertaken by J. O. Holmsen, Assistant in Chemistry of the Institute.

Two days after the dog had violent tetany which was cured by milk.

TABLE XXXVII.

*Dog 2. The Effect of Artificial "Milk" on the Latent Tetanic Condition Eight Months After Complete Parathyroidectomy.*

Date.	Weight.	Blood Sugar.	Alkali Reserve.	Calcium in 100 cc. serum.	Remarks.
	kg.	per cent.	volumes per cent.	mg.	
1921					
Nov. 15	10.75	0.093	53.7	6.56	No tetany. Artificial "milk" diet started.
" 17	10.45		55.7	3.42	Violent tetany.

This experiment is recorded in Table XXXVII which shows that the blood calcium drops during the feeding of this diet and is 3.42 gm. when tetany occurs.

These experiments were first taken as indicating that milk protects by some unknown substances and not by its calcium content. Later results show, however, that no other conclusion can be drawn from these experiments than the one that tetany appears when milk is withdrawn from the food. The artificial milk ash contains so little of soluble calcium salts that probably very little can have been absorbed from the intestines. When, in a later experiment, the dog was given the same diet and 3 gm. of calcium lactate, no signs of tetany appeared although this diet was given for 8 days (see table XLV, p. 81).

*b. Boiled Milk.*—The same dog was used for an experiment on the effect of boiled milk. The experiment was started May 25, 1921, 2 months and 11 days after the complete ectomy. The dog had lived for a while on 1 liter of milk and 60 gm. of wheat flour daily, and was normal in all its behavior. The milk and the wheat flour were now boiled together for 5 minutes and this diet was given to the dog for 19 days. Table XXXVIII shows that the weight and the serum calcium are unchanged during this time, and there were no symptoms.

*Summary.*—Boiled milk has the same ability to protect against tetany as unboiled.



TABLE XXXVIII.

*Dog 2. The Effect of Boiled Milk on the Latent Tetanic Condition  
Two and a Half Months After Complete Parathyroidectomy.*

Date.	Weight.	Calcium in 100 cc. serum.	Remarks.
	<i>kg.</i>	<i>mg.</i>	
1921 May 27	10.60	5.51	Since May 25, 1 liter of boiled milk + 60 gm. of wheat por- ridge. No tetany.
June 11	10.68	5.83	Same diet. No tetany.

*c. Calcium-Poor Milk.*—If it were possible to remove the calcium salts from the milk, it would be easy to find out if it is the calcium content of the milk that protects against tetany. Cow's milk is very rich in calcium; according to Söldner 1 liter contains 1.98 gm. of CaO. It was tried to precipitate this calcium with the help of oxalate. For the precipitation of 1.98 gm. of CaO 6.4 gm. of  $K_2C_2O_4 + 1 H_2O$  are needed. 64 gm. were dissolved in 1000 cc. of water; 100 cc. of this solution precipitates an amount of calcium corresponding to that of 1 liter of milk.

The milk used was first analyzed for calcium; then 100 cc. of oxalate were added to 1 liter; after half an hour the milk was centrifuged for 45 minutes, syphoned off and again analyzed. The result was: the calcium content of 1 liter of milk (as calcium) before precipitation 1.25 gm., after precipitation 0.331 gm. That is, 75 per cent of the calcium was precipitated in this simple way. The percentage of calcium precipitated by adding the theoretical amount of oxalate could later be increased considerably by heating the milk to 60° C. before the centrifugation; more than 90 per cent were precipitated in this way. If a surplus of oxalate is added, probably all of the calcium can be precipitated. It was noticed that the centrifuged milk *was almost clear* and yellow and looked quite different from the original milk centrifuged for the same length of time. As part of the calcium probably is bound to casein, the calcium-free

casein apparently has other physical properties than when it is in combination with calcium.

*Experiment on Dog 2*, Sept. 6, 1922, 1½ years after the operation; weight 11.10 kg. The dog had during the summer lived on 500 cc. of milk and porridge (of wheat) and had been symptom-free all the time. The milk was treated as previously described; after centrifugation and separation from the precipitate, the cream was mixed with the milk, the wheat porridge (boiled with water) was added, and this food was given by stomach tube. The milk was analyzed for calcium before and after the centrifugation in order to find out how much of the calcium was precipitated. The calcium content of the milk before precipitation proved to be rather constant, between 1.25 and 1.3 gm. of calcium (Ca) per liter.

The dog was more quiet and had no appetite on the second day of the feeding of the calcium-poor milk, but had no convulsion. The following day, September 8th, there was severe tetany in the morning; the symptoms increased during the day and in the afternoon the dog was lying on the floor with extensive convulsions and dyspnoea. Table XXXIX shows that the serum calcium decreased markedly when the dog was fed this milk which contained only a fraction of the calcium of normal milk.

TABLE XXXIX.

*Dog 2. The Effect of Milk, Poor in Calcium, Eighteen Months After Complete Parathyroidectomy.*

Date.	Weight.	Calcium.	Inorganic P.	Calcium in 500 cc. milk.	Remarks.
		in 100 cc. serum.			
	kg.	mg.	mg.	gm.	
1922 Sept. 6	11.10	6.20	6.1	0.118	500 cc. of calcium-poor milk plus porridge. No symp- toms.
“ 7				0.039	Quiet. No appetite. Food has to be given by stomach tube.
“ 8		3.30	5.5		Fully developed tetany.

*Experiment on Dog 12*, Oct. 4, 1922, 1½ months after the operation; weight 15.5 kg. The dog could be kept symptom-free on 1 liter of milk with porridge (of wheat). The dog was given 1 liter of calcium-poor milk to which was added the wheat porridge (boiled with water); the food was given by stomach tube. There were no symptoms the following day, but the day after there was violent tetany with dyspnoea and general convulsions. This attack was checked by 9.2 gm. of calcium lactate in 200 cc. of water, given by stomach tube. The experiment is recorded in Table XL. The milk contained very little calcium the first day; the second day the precipitation was not so successful. The serum calcium decreased markedly, while the phosphates rather increased.

TABLE XL.

*Dog 12. The Effect of Milk, Poor in Calcium One and a Half Months After Complete Parathyroidectomy.*

Date.	Weight.	In 100 cc. serum.		Calcium in 1000 cc. milk.	Remarks.
		Calcium.	Inorganic P.		
	kg.	mg.	mg.	gm.	
1922 Oct. 4	15.50	7.24	5.8	0.09	No tetany. 1000 cc. of calcium-poor milk plus porridge.
" 5				0.51	No symptoms.
" 6		4.39	6.9		10:15 a.m., severe tetany.

Two objections may be made to these experiments: first, that potassium oxalate was used for the precipitation, and potassium might have a toxic action; second, as not all of the calcium was precipitated, and the amount of oxalate necessary for complete precipitation was introduced, there would be an excess of oxalic acid left in the milk, and oxalic acid has a toxic action by precipitating the calcium in the blood. In the experiment with Dog 2, however, the amount of potassium introduced with the milk was so small (0.68 gm. of potassium a day), that it hardly could be expected to have a toxic action. In Dog 12 double the amount was introduced.

The excess of oxalate in Dog 2 was 0.5 gm.; in Dog 12, 0.6 the first day, as 90 per cent of the calcium was precipitated, the second day the surplus was a little larger.

In order to eliminate these two complicating factors, the experiment was repeated in Dog 12; sodium oxalate was used for the precipitation and only 75 to 90 per cent of the amount necessary for complete precipitation was added. For the precipitation of 1.25 gm. of calcium, 4.2 gm. of  $\text{Na}_2\text{C}_2\text{O}_4$  are needed. A 4.2 per cent solution of sodium oxalate (Sörensen) was made up and of this solution 100 cc. precipitate an amount of calcium corresponding to that of 1 liter of milk. From 75 to 90 cc. were used in order not to get any excess of oxalate. Some of the oxalate in the 4.2 per cent solution precipitated out by standing; the solution, therefore, was weaker than 4.2 per cent and this is also a guarantee that there was no excess of oxalate left in the milk.

*Experiment on Dog 12.*—Feeding of calcium-poor milk started on Oct. 19, 1922, 2 weeks after the experiment recorded before; weight 15.15 kg. For 3 days there were no symptoms of tetany, but the dog became depressed and lost its interest in the surroundings; the fourth day there was marked tetany in the morning and the symptoms increased during the day, and

TABLE XLI.

*Dog 12. Experiment on the Effect of Calcium-Poor Milk, Precipitated with Sodium Oxalate Two Weeks After Experiment Recorded in Table XL.*

Date.	Weight.	In 100 cc. serum.		Calcium in 1000 cc. milk.	Remarks.
		Calcium.	Inorganic P.		
	kg.	mg.	mg.	gm.	
1922 Oct. 19	15.15	6.80	6.8	0.317	No tetany. 75 per cent of the calculated amount of oxalate used.
" 20				0.198	90 per cent oxalate used. No symptoms.
" 21				0.139	" "
" 22				0.188	" "
" 23	14.90	4.16	7.1		No tetany; depressed. Severe tetany.

at 6.45 p. m. the dog was lying on the floor with spastic extension of all four legs and clonic convulsions in different muscle groups. The attack was checked by the intravenous injection of 1.2 gm. of calcium chloride.

Table XLI shows that the serum calcium decreased during the feeding of the calcium-poor milk, while the phosphates remained constant. It took 4 days to produce tetany this time. The reason for this may be that the milk contained more calcium this time than last; furthermore the dog improved steadily after the operation: while in the beginning both injections and feeding of calcium were necessary, later on the injections could be omitted; also after a certain time calcium feeding could be stopped and 1 liter of milk kept the symptoms away. This stage was reached at the time when the experiments on the effect of calcium-poor milk were performed. The question was whether the dog might now be kept symptom-free on a smaller dose of milk. The dog, therefore, was given 500 cc. of milk instead of 1 liter; this was given for 14 days without producing any symptoms; at the end of this period the serum calcium was 7.02 mg. The "susceptibility" of the dog to calcium withdrawal was now less marked, and that may be the reason why the calcium-poor milk (which was richer in calcium than that used in the previous experiment) could now be given for 4 days before tetany appeared.

An experiment performed on *Dog 10* throws some light on this question. As will be remembered, this dog had to be given calcium intravenously and orally in the first period after the operation; later the dog could be kept without symptoms on a diet containing 1 liter of milk. This dog was given calcium-poor milk for 7 days without the slightest change in the condition; there was no tetany and only a small decrease in the serum calcium as shown by Table XLII.

The dog was therefore given *milk-free* food for 8 days (oatmeal bread and margarin). There was no sign of tetany, but there was a further decrease in the serum calcium to 5.80 mg. The failure of calcium-poor milk to produce tetany in this dog



TABLE XLII.

*Dog 10. The Effect of Calcium-Poor Milk Four Months After the Operation.*

Date.	Weight.	In 100 cc. serum.		Calcium in 1000 cc. milk.	Remarks.
		Calcium.	Inorganic P.		
	kg.	mg.	mg.	gm.	
1922					
Sept. 11	27.40	8.22	7.1	0.292	No tetany. One liter calcium-poor milk plus porridge.
" 12				0.069	
" 13		6.66	7.4	0.156	
" 14	26.50			0.031	
" 15	26.80	7.20	6.7	0.115	
" 16				0.118	
" 17				0.118	No symptoms.
" 18	26.50	7.16	7.7		

cannot be taken as a proof that it is other substances than the calcium of the milk that prevent tetany, as the complete withdrawal of milk had no effect on the symptoms.

*Summary and Conclusion.*—Ninety per cent of the calcium in milk can be precipitated by adding the theoretical amount of oxalate necessary for the precipitation of all the calcium. Calcium-poor milk is obtained by centrifugation and pipetting off the milk. This milk is useless in preventing tetany in latent tetanic dogs. The conclusion seems justified, that *milk prevents tetany by its calcium content.*

The milk used contained about 1.25 gm. of calcium per liter; this is equal to 9 to 10 gm. of calcium lactate, which only contains 13 to 14 per cent of calcium. One liter of milk, therefore, corresponds to a 1 per cent solution of calcium lactate.

*C. Calcium Administration in Latent Tetanic Dogs and Its Relation to the Symptoms and to the Blood Calcium.* 1. *Intravenous Administration.*—It has been shown that calcium chloride injected into *acute* tetanic dogs is excreted rapidly through the intestines until the blood calcium is down to the same low level as before the injection. A new equilibrium seems to be established in the blood; this equilibrium is very unstable, however, and there seems to be a disposition to unlimited

excretion of calcium. In *latent* tetanic dogs the blood calcium is still low; a certain amount of calcium in the food is necessary to prevent symptoms. It would be of interest to see if calcium chloride injected intravenously into these dogs would be eliminated again as rapidly as during the acute stage; the state of these animals would suggest that they were more able to keep the calcium in the blood stream now than in the acute stage.

Dog 10 was chosen for the experiment at a time when calcium-poor milk given for 7 days followed by milk-free diet for 8 days had failed to produce tetany (see p. 76). One would *a priori* think that this dog now had a greater ability than before to protect the blood against loss of calcium.

TABLE XLIII.

*Dog 10. Calcium and Phosphates in Serum Following the Injection of 1.6 gm. Calcium Chloride Intravenously Four and a Half Months After the Operation. Weight 27.0 kg.*

Date.	In 100 cc. serum.		Remarks.
	Calcium.	Inorganic P.	
	mg.	mg.	
1922 Sept. 25			
9:30 a.m.	5.80	8.0	No tetany. 9:45 a.m., 1.6 gm., CaCl <sub>2</sub> intravenously.
10:00 a.m.	14.50	8.2	
2:00 p.m.	9.24	8.0	
6:00 p.m.	6.24	7.8	
10:00 p.m.	6.10	7.6	
Sept. 26	6.00	7.9	
10:00 a.m.			

The result of the experiment will be seen from Table XLIII and Fig. 6. It will be seen that in the course of 24 hours practically all of the injected 1.6 gm. of calcium chloride disappeared from the blood, leaving the blood calcium as low as before the injection. Most of the calcium had disappeared after 8 hours. It seems as if there were a new equilibrium for the blood calcium in this dog at a level of 6.0 mg.

It will be seen from Fig. 6 that the phosphate content of serum is rather high in this dog and there is no appreciable

increase during the experiment (compare Table XXV and Fig. 3, p. 51). In previous experiments the phosphates increased as the result of calcium injection, and it was suggested that the injected calcium chloride was converted into phosphates before excretion.

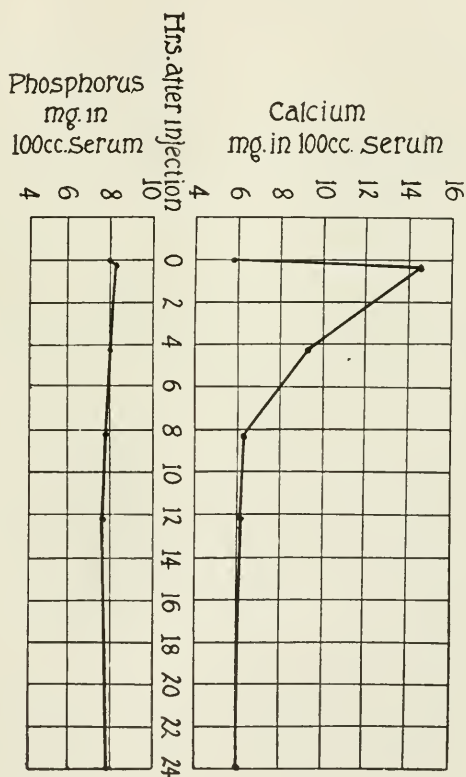


FIG. 6. Dog. 10. The curve corresponding to Table XLIII.

An *experiment on Dog 12*, Oct. 23, 1922 verifies the earlier observation. This dog had been brought into tetany by calcium-poor milk (see Table XLI, p. 75), and when the symptoms appeared 1.2 gm. of calcium chloride in 10 per cent solution was injected intravenously.

TABLE XLIV.

*Dog 12. Increase in Phosphates Following the Intravenous Injection of 1.2 gm. CaCl<sub>2</sub>.*

Date.	Weight.	In 100 cc. serum.		Remarks.
		Calcium.	Inorganic P.	
	kg.	mg.	mg.	
1922 Oct. 23				
6:45 p.m.	14.90	4.16	7.1	Severe tetany. 6:50 p.m., 1.2 gm. CaCl <sub>2</sub> intravenously.
8:15 p.m.		9.82	9.5	No symptoms.

As Table XLIV shows, there is a distinct increase in the phosphates  $1\frac{1}{2}$  hours after the injection (no hemolysis had taken place).—Whenever calcium was administered intravenously during an attack of tetany in these latent tetanic dogs, the symptoms were checked immediately.

2. *Oral Administration.*—An attempt was made to raise the blood calcium of the latent tetanic dogs by oral administration of easily soluble calcium salts.

*Experiment on Dog 2*, June 21, 1921, about 2 months after the complete parathyroidectomy. Weight 10.70 kg.; blood calcium 5.10 mg.; no tetany. The dog had been given 1 liter of milk with oatmeal for some time. In addition 3 gm. of calcium lactate were now given dissolved in water. Four days after the blood calcium was found *increased to 8.16 mg.* The calcium lactate was now omitted, and 3 days after the blood calcium was down again to 5.86 mg.

The experiment was repeated 2 months later, Aug. 15, 1921. The dog weighed now 11.65 kg. and the condition was the same as before. In addition to 1 liter of milk with porridge, 3 gm. of calcium lactate were given daily for 10 days.

Table XLV shows that the serum calcium increased steadily and on the 10th day of the treatment was 9.44—very nearly the normal value. Then the milk was replaced by the protein, fat and sugar mixture with added artificial milk ash used in previous experiments (see p. 70). The dog had always been taken ill when given this diet previously. Now this “artificial” milk was given with addition of 3 gm. of calcium lactate for

TABLE XLV.

*Dog 2. The Effect of Calcium Lactate by Mouth, Five Months After Complete Parathyroidectomy.*

Date.	Weight.	Calcium in 100 cc. serum.	Remarks.
	<i>kg.</i>	<i>mg.</i>	
1921			
Aug. 15	11.65	6.32	1000 cc. milk and porridge. 3 gm. calcium lactate.
" 18	11.60	8.56	
" 24	11.68	9.44	From August 26, milk-free diet. Calcium lactate continued.
" 29	11.90	9.20	Calcium chloride 3 gm. instead of lactate.
Sept. 3	11.88	6.92	Meat diet started. Calcium chloride continued.
" 6	11.40		No symptoms.

3 days; at the end of this period the blood calcium was still 9.2 mg. The lactate was replaced by 3 gm. of calcium chloride, and the milk-free diet continued for another 6 days. There were no symptoms; the blood calcium had decreased a little but was still 7 mg. Meat was now given for 3 days with the calcium chloride without producing symptoms. This result was remarkable: for 11 days the dog had lived without milk, but had instead been given calcium salts, and during this time there were no symptoms. In order to prove thoroughly that milk prevents tetany by its calcium content, the following experiment was carried out: in one of the latent tetanic dogs the milk was replaced by meat plus an amount of calcium lactate corresponding to the amount of calcium in the milk. Then the calcium lactate was withdrawn from the food and the dog was given meat alone.

*Experiment on Dog 2, Sept. 26, 1922, 1½ years after the complete ectomy.* The condition of the dog was unchanged; whenever it was desired tetany could be produced by milk withdrawal; 500 cc. of milk per day kept all the symptoms away. If these 500 cc. of milk protected only by means of the calcium content, 0.6 gm. of calcium per day given as a soluble salt ought to protect in the same way (as the milk used contained



1.25 gm. of calcium per liter). Taken as the lactate 4.6 gm. correspond to this amount.

The dog was given 300 gm. of horse meat plus 50 gm. of fat and 4.6 gm. of calcium lactate dissolved in 200 cc. of water (given by stomach tube). This was given for 4 days, then the meat was increased to 350 gm. This diet was given for *6 days and no symptoms occurred*; the appetite was excellent and the behavior of the dog normal in every respect. The 7th day *no calcium was given*; the next day at 9 a. m. in the morning there was *severe tetany*: there were twitchings of the shoulder and head muscles, stiffness of the hind legs; when the dog tried to run it had to stop and all its body was twisted by tonic contractions and the neck and head were moved upwards in opisthotonus; there was trismus with chattering of the teeth, and the respiration stopped for a time. At 10 a. m., 4.6 gm. of calcium lactate, corresponding to 500 cc. of milk were given by stomach tube; at 11 a. m. there was still violent tetany; at 12 noon only mild twitchings could be observed, and at 6.15 p. m. the dog was absolutely free of symptoms. The same amount of meat and fat was given as before. The next day the dog had no symptoms, but only half of the food was eaten. In order to get the dog in good form 9.2 gm. of calcium lactate, correspond-

TABLE XLVI.

*Dog 2. The Effect of Meat Given with Calcium Lactate and Meat Alone Eighteen and One-Half Months after Complete Parathyroidectomy.*

Date.	Weight.	In 100 cc. serum.		Remarks.
		Calcium.	Inorganic P.	
	kg.	mg.	mg.	
1922 Sept. 26	11.15	5.00	6.4	No symptoms. 360 gm. minced horse meat + 50 gm. fat + 4.6 gm. calcium lactate in 200 cc. of water daily.
Oct. 2	10.40	5.12	6.0	To-day no calcium. Meat and fat as before.
" 3 9:45 a.m.		3.66	5.4	Violent tetany. 10 a.m., 4.6 gm. calcium lactate in 200 cc. of water.
6:15 p.m.		5.26	6.3	Normal. Eats meat and fat with usual appetite.

ing to 1 liter of milk were given. This day both the meat left from the day before and the day's portion were eaten in the course of 5 minutes when offered the dog 2 hours after calcium administration. The dog was given meat for another day, and appetite and condition were excellent.

The experiment is recorded in Table XLVI. During the 6 days of meat and calcium feeding the blood calcium keeps constant. On the day of the convulsions a marked reduction in the calcium is observed. At the moment the convulsions are checked by the calcium administration, the blood calcium is found to be increased again to the same height as before the calcium was withdrawn from the food. The phosphates decrease during tetany.

It is shown that the blood calcium in latent tetanic dogs may increase as the result of small doses of calcium for several days. It would be of interest to examine to see if the blood calcium increases perceptibly after a single dose of calcium lactate given orally, especially when this dose is given during an attack of tetany and is seen to relieve the symptoms.

Table XLVI, p. 82, shows that this really takes place in Dog 2. There is tetany when the blood calcium is 3.66 mg. At 10 a. m., 4.6 gm. of calcium lactate are given in 200 cc. of water. At 6.15 p. m. when all symptoms have disappeared the blood calcium has increased to 5.26 mg.

The same observation is made in Dog 10. On Oct. 4, 1922, this dog had tetany after 9 days of meat diet (see Table XXXVI, p. 68); 9.2 gm. of calcium lactate (corresponding to 1 liter of milk) dissolved in 200 cc. of water were given by stomach tube; 6 hours after all the symptoms had disappeared and the blood calcium had increased from 4.16 to 6.5 mg. The phosphates were unchanged (see Table XLVII).

In Dog 12 also the same observation was made. This dog was made tetanic by giving calcium-poor milk (see Table XL, p. 74); on October 6th at 10 a. m. there was violent tetany; at 10.45, 9.2 gm. of calcium lactate were given in 200 cc. of water by stomach tube; at 2.30 p. m. all symptoms had disappeared completely.

TABLE XLVII.

*Dog 10. The Effect of a Single Dose of Calcium Lactate Upon Calcium and Phosphates of Blood Serum and the Clinical Symptoms.*

Date.	Weight.	In 100 cc. serum.		Remarks.
		Calcium.	Inorganic P.	
	kg.	mg.	mg.	
1922 Oct. 4 12:15 p.m.	26.50	4.16	7.7	Violent tetany. 12:30 p.m., 9.2 gm. of calcium lactate in 200 cc. of water.
6:30 p.m.		6.50	7.4	No symptoms.

TABLE XLVIII.

*Dog 12. The Effect of a Single Dose of Calcium Lactate upon Calcium and Inorganic Phosphorus of Blood Serum and the Clinical Symptoms.*

Date.	Weight.	In 100 cc. serum.		Remarks.
		Calcium.	Inorganic P.	
	kg.	mg.	mg.	
1922 Oct. 6 10:15 a.m.	15.50	4.39	6.9	Violent tetany. 10:45 a.m., 9.2 gm. calcium lactate in 200 cc. of water.
2:30 p.m.		6.04	5.4	No symptoms.

Table XLVIII shows that the blood calcium is down to 4.39 mg. during tetany; at 2.30, when the dog is symptom-free the blood calcium has increased to 6.04 mg.

As milk protects against tetany by its calcium content, one would expect that milk, when it cures a tetanic attack, actually raises the blood calcium, as the corresponding amount of calcium lactate does. In experiments recorded earlier it will be noticed that the blood calcium always is higher on a milk diet than on a tetany-producing, milk-free diet. The following experiment was performed.

*Experiment on Dog 2, Dec. 1, 1922, 20½ months after the complete ectomy; weight 11.70 kg. The dog was made tetanic on meat diet and on Dec. 1st there was tetany in the morning. At 11 a. m. 500 cc. of milk were given by stomach tube; at 2.45 p. m. there was still tetany, and another 500 cc. of milk*

TABLE XLIX.

*Dog 2. The Effect of 1000 cc. of Milk upon the Blood Calcium and the Clinical Symptoms.*

Date.	Weight.	Calcium in 100 cc. serum.	Remarks.
	kg.	mg.	
1922 Dec. 1			Tetany.
11:00 a.m.	11.70	4.36	11:15 a.m. 500 cc. of milk.
2:45 p.m.			Still tetany.
7:00 p.m.		4.80	500 cc. of milk.
Dec. 2			Still mild tetany.
10:30 a.m.		5.60	No symptoms.

were given. At 7 p. m. the tetany still persisted but was distinctly milder, and the next morning the dog was symptom-free.

As Table XLIX shows the milk increased the blood calcium rather slowly; only the next morning there was a marked rise and the tetanic symptoms had disappeared. The experiment shows clearly why the tetanic symptoms did not disappear the first day; the blood calcium was almost unchanged until the next morning.

3. *Calcium Administration in Dogs with Advanced Symptoms of Parathyroid Insufficiency.*—Two experiments were performed in order to show that calcium administration removes all symptoms of parathyroid insufficiency even if the condition has lasted for a while. For these experiments Dogs 2 and 12 were used; they were given milk-free diet for a relatively long period.

*Experiment on Dog 2*, weight 12.20 kg., started Nov. 7, 1922, 20 months after the operation. The dog was used during the fall for glucose tolerance tests and experiments on the action of calcium-poor milk. For 2 weeks the dog had rested; had been kept on a milk diet and had been symptom-free during this time. The dog was in excellent condition, weighed more than ever and seemed normal in every respect, except for a double sided cataract which had lasted for a year and did not seem to progress. From November 7th 400 gm. of minced horse

meat were given daily; for 2 days the meat was eaten with good appetite, but the 3rd day a good deal was left and there was tetany with stiffness in all the legs and twitchings in different muscle groups. As the dog would not eat meat any longer, porridge (of oatmeal and water), sugar and margarin were given. Not much food was eaten. The dog suffered much from tetany the following days, but there was no attack of the violent convulsions with dyspnoea, which always occurred during previous periods of meat diet. The condition resembled the chronic tetany of which Tanberg gives an excellent description in his book: the animals have no appetite, will not eat, and prefer to lie down. All movements are slow; the legs are stiff and shaky and the animals have to stop because of convulsions. The dog became weaker every day; a purulent conjunctivitis developed and the eyes were kept closed as if the light hurt. On November 22nd 15 days after the withdrawal of milk, the dog was so ill that death was expected at any time. It was lying on one side without changing position, had lost interest in its surroundings, could not rise up to void the urine which was emptied where the dog was lying, so it was stinking of urine. There had been no movement of the bowels for many days. When raised on its legs the dog fell on its side and remained in that position. Food was offered, but the dog declined it; it tried to drink water, but had no strength. There were no spontaneous convulsions, but when the dog was lifted up and the muscles extended, twitching immediately occurred. In this condition glucose tolerance test was done, as recorded later (Fig. 13, p. 108), and at 3.20 p. m. *8 cc. of 10 per cent calcium chloride solution were injected intravenously. The effect was immediate*: it was as if the dog woke up, opened the eyes, rose, walked around, reeling; became interested in the surroundings. Five minutes after the injection the dog placed itself in position for evacuation of the bowels and emptied some black, tar-like feces. It then drank some water and ate a sandwich. During the afternoon the condition improved further and 150 gm. of minced horse meat were eaten. At 8 p. m. 4.6 gm. of calcium



lactate in 200 cc. of water were given by stomach tube; at 11 p. m. a considerable amount of meat was eaten. From now on the dog was given 4.6 gm. of calcium lactate in 200 cc. of water twice a day; *no milk was given*; the diet consisted of meat, potatoes, porridge and margarin, which was eaten with excellent appetite. The weight increased and the dog appeared absolutely normal in all its behavior. The conjunctivitis disappeared, but it was discovered that the cornea was opaque in some places, and on the left side there was a *vascularized ulcer*. The opaque parts of the cornea cleared up, however, and the ulcer healed. During the tetanic period the urine showed albumin, but no sugar; the albuminuria now disappeared.

TABLE L.

*Dog 2. The Effect of Prolonged Milk Withdrawal, Followed by Calcium Administration, Twenty Months after Complete Parathyroidectomy.*

Date.	Weight. kg.	In 100 cc. serum.		Remarks.
		Calcium. mg.	Inorganic P. mg.	
1922				
Nov. 7	12.20	6.66	5.1	Milk-free diet started.
" 13	11.50	4.02	5.8	Tetany since November 9.
" 22	9.95	2.52	5.4	Dog in miserable condition. Calcium administration started.
" 28	11.70	6.60	6.7	Milk-free diet continued. Dog in excellent condition. No symptoms.
" 30	12.00			Calcium and diet continues. No symptoms.

The experiment is recorded on Table L which shows that the serum calcium decreased to a level never before observed in any of the dogs. The phosphates did not change much. The weight went down. During the calcium administration the serum calcium increased as did the weight.

*Experiment on Dog 12.*—A similar experiment performed on Dog 12, weight 14.50 kg., was started Nov. 6, 1922, 2½ months after the operation. The dog had rested for 14 days after several experiments and seemed to be in a completely normal condition.

From November 6th 400 gm. of minced horse meat were given. On November 9th the dog did not eat much and in the afternoon showed marked symptoms of tetany. As the dog refused meat, oatmeal, potatoes, margarin and sugar were given. The tetanic symptoms did not increase in violence the following days; the dog seemed rather better for a while and ate its food with considerable appetite. There were twitchings in the legs, however, especially after the dog had moved around, and the eyes were kept half closed as if the light were painful. A few days later the dog lost its appetite, the weight went down, and the tetanic symptoms became more conspicuous again so that the dog could not move on account of convulsions. After 10 days of milk-free diet the dog refused all food. On the 11th day glucose tolerance test was made (see p. 116). The following days the dog became weaker and on November 21st, 15 days after the experiment was started, the condition was so bad that the dog was not expected to live much longer. It had difficulty in moving, preferred to lie down, and had lost interest in the surroundings.

At this time 8 cc. of a 10 per cent solution of calcium chloride were given intravenously. The effect was striking in this dog also: the dog woke up, started to walk around, and ate bread and porridge with good appetite. It was still more lively in the evening and no signs of tetany could be observed. From the following day, November 22nd, 4.6 gm. of calcium lactate were given in 200 cc. of water twice a day by stomach tube; no milk was given and the dog ate meat with excellent appetite. On November 29th the dog was in perfect health and seemed normal in every respect.

The experiment is recorded in Table LI which shows that the serum calcium decreased slowly during the experiment and reached a minimum of 4.16 mg.; calcium administration increased the serum calcium again. The phosphates increased somewhat the whole time.

*Summary*—Calcium chloride injected intravenously in one of the latent tetanic dogs left the blood in 24 hours; the blood

calcium curve is almost identical with that of the acute tetanic period. The earlier observation, that calcium injection may raise the phosphates of the serum, is confirmed.

It is possible to increase the blood calcium in latent tetanic dogs to almost the normal level by giving calcium lactate by mouth.

TABLE LI.

*Dog 12. The Effect of Prolonged Milk Withdrawal, Followed by Calcium Administration, Two and One-Half Months After the Operation.*

Date.	Weight.	In 100 cc. serum.		Remarks.
		Calcium.	Inorganic P.	
	kg.	mg.	mg.	
1922				
Nov. 6	14.50	7.02	6.00	Milk-free diet started.
" 14		5.30	6.6	Tetanic symptoms since November 9.
" 17	13.50	4.70	6.9	Dog is very ill.
" 21	12.60	4.14		Dog in miserable condition. Calcium administration started. Milk-free diet continued.
" 27	13.70	5.60	7.2	Dog appears absolutely normal. Milk-free diet and calcium continued.
" 30	14.20			Dog in excellent condition.

When milk is replaced by calcium lactate in an amount corresponding to the calcium content of the milk, any diet can be given without producing tetany.

When the symptoms of tetany are checked by a single dose of calcium lactate (4.6 to 9.2 gm.) by mouth, there is an increase in the calcium of the blood simultaneous with the cessation of the symptoms. An increase is also found when milk checks the symptoms.

In two of the latent tetanic dogs, milk-free diet was given for a period of 15 days until the dogs were so ill that death seemed to be near. A single dose of calcium chloride intravenously injected revived the animals, and continued calcium feeding brought them back to an apparently normal condition, although milk-free diet was still given.

*D. The Relation of Calcium and Phosphates in the Blood to the Clinical Symptoms in Latent Tetanic Dogs.*—It is shown by others and confirmed by the present experiments that a drop in blood calcium is a constant finding in acute tetanic dogs. An increase in the inorganic phosphorus is also found in every case in which it is examined. It is also shown that these changes persist in the latent tetanic condition described in this paper. It is further shown that calcium administration checks all the symptoms of insufficiency and at the same time increases the blood calcium. A closer study of the relation of the calcium and phosphates of the blood to the clinical symptoms would seem to be of importance.

In the partially parathyroidectomized dogs the blood calcium dropped, provided three glands were removed; but the drop never went below 7 mg. and tetany did not occur. In the completely parathyroidectomized dogs the blood calcium in all of the dogs dropped below 7 mg. and all of them had tetany. There are analyses of this first acute stage which indicate that there exists a certain relation between the degree of lowering of the blood calcium and the violence of the symptoms. A glance at the tables will show this.

*In Dog 1*, (Table XIV, p. 36) the serum calcium during the first violent attack of tetany is 5.82 mg.; the day after, when there is no tetany (milk was given), the calcium is 6.80 mg. But the following day the dog has a mild tetany and the blood calcium drops to 6.04 mg. The next day during the attack of violent tetany the blood calcium drops further down to 4.66 mg. When this dog is in the latent stage the blood calcium is 6 mg.; when tetany is produced by meat diet, the calcium has gone down to 5.54 mg.

*In Dog 2*, which was observed for nearly 2 years, there are numerous analyses showing the relation between blood calcium (and phosphates) and the clinical symptoms. From Table XV, p. 37, it will be seen that the blood calcium is 7.18 mg. when the first symptoms of mild tetany appear; these symptoms came a little later in the day, and the calcium may have de-

creased a little afterwards; anyway there were distinct symptoms of tetany the following day when the calcium was 6.68 mg. When the dog has violent symptoms of tetany the calcium is down to 5.21 mg. After 11 days of severe symptoms the calcium is 4.96 mg. When the dog is in the latent stage the calcium is 5.87 (see Table XXXI, p. 60). Many examinations show that this dog can keep symptom-free on a blood calcium of about 5.0 mg., a value to which corresponded violent symptoms in the first period.

When the dog is brought from latent tetany into manifest tetany by milk-free diet, *the blood calcium sinks further*. Table XXXVII, p. 71, gives an instance of this; the blood calcium is 3.42 during the attack of tetany. About a year after the operation when the condition of the dog is as good as ever, and it can be kept symptom-free on a diet containing 500 cc. of milk the serum calcium is relatively high; but when tetany is produced by meat feeding the calcium goes down as Table XXXV, p. 66, shows; tetany occurs at a calcium level of 5.28 mg.

It seems to be a rule in this dog that whenever tetany is produced from the latent stage by milk-free diet, the serum calcium is further lowered at the time when tetany occurs. *This will be seen from all the tables*. But the level of serum calcium corresponding to a tetanic period may vary. In the acute tetanic period after the operation the first tetanic symptoms occur when serum calcium is 7 mg.; in the period of latent tetany the serum calcium is always *below 6 mg.* when tetany occurs, and usually is in the neighborhood of 5 mg. But the dog may also be without symptoms and seem completely normal when the calcium is 5 mg., as Table XLVI, p. 82, shows; when tetany occurs the blood calcium is down at 3.66 mg. In one case the convulsions appear during the latent period when calcium is relatively high (see Table XXXV, p. 66); in another case the dog is symptom-free on this calcium level.

The calcium level at which tetany occurs, therefore, seems to vary. If it is the decrease in calcium which is the cause of the symptoms, a conclusion to which all the experiments point,



and which will be discussed later, it seems as if the organism has an ability to "adapt" itself to the lowered calcium level, making a further decrease necessary to produce the symptoms. If the calcium level is raised by calcium administration by mouth it seems as if the organism adapts itself again to the higher level; a decrease will now produce tetany at a relatively high level. Sometimes a very low calcium content may be found when tetany occurs, though the value of calcium at which the tetany producing diet started was rather high, as in Table XXXIX, p. 73. In this case, however, the blood calcium fell rather rapidly during the feeding of the calcium-poor milk used in the experiment, and when the blood was examined tetany was fully developed and may have been present all night; the dog was very quiet and depressed the day before. When the first symptoms of tetany occurred the blood calcium may have been higher than when examined in the morning. The same thing may have happened in the experiment recorded in Table XXXVII, p. 71; tetany was very violent when the blood was examined.

When the dog was given milk-free diet for 15 days (Table L, p. 87), the blood calcium dropped down to 4.02 and further to 2.52 mg.; the dog had tetany on this calcium level, but the motoric symptoms were not very prominent. The dog was very ill, however, and its condition suggested that the end could not be far away. In this case the degree of the lowering of the blood calcium has no relation to the *motoric symptoms*; but there is a marked relation to the *clinical symptoms* as a whole, and calcium administration relieves all symptoms.

In *Dog 10* the analyses of the blood in the first acute period after the operation (Table XXI, p. 42) show that this dog has a mild tetany at a calcium level of 5.58 mg.; during the attack of violent tetany the calcium is 5.06 mg.; during later attacks, which occur in spite of the calcium treatment, the calcium level is about 4.50 (see Table XXIV, p. 49).

In the period of latent tetany the blood calcium varies between 5.88 and 8.22 mg. When calcium-poor milk is given,

there is but little effect on the blood calcium and there is no tetany (Table XLII, p. 77); in the following period of milk-free diet the blood calcium drops down to 5.80 mg. without being accompanied by tetanic symptoms. When tetany occurs at last during the meat period, the blood calcium is found to be 4.16 mg. (Table XXXVI, p. 68).

*Dog 12* has a blood calcium of 3.50 mg. during the first violent attack of tetany (Table XXIII, p. 46) after the operation; the dog is treated with calcium and the symptoms vary. At a blood calcium of 5.68 mg. there are no convulsions; at 5.16 mg. there is mild tetany; during violent convulsions some time afterwards the blood calcium is down to 4.07 and 4.66 mg. (not recorded on Table XXIII). In the period of latent tetany the calcium is about 7 mg. Calcium-poor milk produces violent symptoms and the blood calcium drops to 4.39 mg. When the symptoms are relieved by calcium lactate orally administered, the blood calcium increases to 6.04 mg. (see Tables XL, p. 74 and XLVIII, p. 84).

During the last experiment with this dog a serum calcium of 4.70 and 4.14 mg. (Table LI, p. 89) was found, when the dog was sick after meat feeding; but the motoric symptoms were not prominent, although there was a distinct tetany, especially when the dog moved. In the acute post-operative period such values corresponded to violent symptoms. There is then no relation between the degree of the lowering of the blood calcium and the *motoric* symptoms, but there *is* a relation to the *clinical* condition as a whole, and calcium administration relieves all the symptoms.

*Summary.*—The following *conclusions* can be drawn as to the relation of the calcium and phosphate content of the serum to the clinical symptoms in latent tetany:

1. Whenever the animals which have a lowered blood calcium, even if not tetanic, are brought into tetany from a symptom-free condition, the blood calcium *is still further lowered*.
2. Whenever the animals by the administration of calcium or milk are made normal again, the blood calcium is always *higher* than during the symptoms of insufficiency.

3. The level of blood calcium at which tetany occurs seems to vary and seems to depend upon at what level of blood calcium the tetany producing regime was started. If this was relatively high, tetany may occur at a higher level of calcium than if tetany is produced when the blood calcium is lower.

4. The inorganic phosphorus shows no regularity; it increases considerably after the operation, but may drop again and is, in the latent stage, often down to values which are considered normal in dogs (Tisdall, 1922, b). Even during violent convulsions this may be the case; but the phosphates may also keep at a *high* level even if there are no convulsions. As a whole the phosphates tend to be high also in latent tetany, but there is no regularity and no relation to the clinical symptoms.

*E. The Protein metabolism.*—The protein metabolism in the acute period following the operation has been investigated so many times that it should not be necessary to repeat. During the latent period when the dogs seem normal in every respect, have no tetany, a healthy appetite and no signs of trophic disturbances, it would be of interest to see if the nitrogen partition in the urine is normal.

*In Dog 1* the nitrogen excretion is examined during a 3 days' period in the latent tetanic stage, when the dog could be kept without symptoms on a diet containing 500 cc. of milk (see p. 60). The nitrogen metabolism had been examined before and after the first operation (removal of three glands) and the nitrogen partition in the urine determined; there was found nothing abnormal. The experiment was started on February 14, 1921, 40 days after complete parathyroidectomy; the blood calcium was 6 mg. and the weight 13.35 kg. The dog was placed in a metabolism cage for 3 days and the urine collected separately for each day and analyzed. The dog was given the same diet as had been given for weeks, namely 500 cc. of milk and 150 gm. of bread; the weight had kept constant for weeks, showing that the dog was in good balance.

As Table LII shows there is nothing abnormal in the nitrogen excretion. The urea nitrogen amounts to 88.4, 88.5, and 85.2

TABLE LII.  
*Dog I. Nitrogen Excretion in Urine in the Latent Tetanic Period.*

Date.	Dog's Weight. kg.	Urine Volume. cc.	Specific Gravity.	pH.	Free Acid. cc.	Total N. gm.	Urea N. gm.	NH <sub>3</sub> N. gm.	Creatine N. gm.	Creatinine N. gm.	Remarks.
1921 Feb. 15	13.35	865	1009	7.55	-4.22	3.258	2.880	0.255	0	0.170	500 cc. of milk, 150 gm. of bread.
" 16	13.40	658	1010	7.06	13.16	3.385	2.997	0.281	0	0.157	"
" 17	13.30	628	1010.5	7.16	7.54	3.440	2.933	0.267	0	0.157	"

per cent. The ammonia excretion is relatively small and the urine pH is around the neutral point. A constant amount of creatinine and no creatine is excreted.<sup>2</sup>

In the same dog the *non-protein nitrogen* and the *urea* of the *blood* were determined during tetany produced by meat diet (see p. 65).

TABLE LIII.

*Dog 1. Non-Protein Nitrogen and Urea Nitrogen of the Blood in Tetany One Month and Twenty Days after Complete Parathyroidectomy.*

Date.	In 100 cc. blood.		Urea N.	Remarks.
	Non-Protein N.	Urea N.		
	mg.	mg.	per cent.	
1921				
Feb. 26	29.1	15.8	54.3	Severe tetany.
" 28	24.5	13.2	53.9	Violent tetany. (One day before death).

As Table LIII shows the non-protein nitrogen and the blood urea are perfectly normal, as is the percentage of urea. The last determination was made one day before the dog died of the tetanic attack.

In *Dog 12* the *non-protein nitrogen* and the *urea* of the *blood* were determined before the operation, during the latent stage and during manifest tetany.

TABLE LIV.

*Dog 12. Non-Protein Nitrogen and Urea Nitrogen of the Blood before Operation, in the Latent Tetanic Condition and During Manifest Tetany.*

Date.	In 100 cc. blood.		Urea N.	Remarks.
	Non-Protein N.	Urea N.		
	mg.	mg.	per cent.	
1922				
Aug. 19	37.2	13.8	37.0	Before operation.
Nov. 8	38.1	18.5	48.5	No symptoms.
" 21	32.7	15.9	48.6	Tetany. Dog in miserable condition.

<sup>2</sup> The determinations of creatine and creatinine were carried out by Dr. E. Vedeler.



As Table LIV shows, these blood constituents are practically unaltered.

*Summary.*—The nitrogen metabolism in one of the latent tetanic dogs in the symptom-free period is normal.

The non-protein nitrogen and the urea of the blood are normal during tetany.

#### *F. The Carbohydrate metabolism.*

As previously mentioned, changes in the carbohydrate metabolism following parathyroidectomy have been described (see p. 9). These changes manifest themselves in (1) hypoglycemia, described by Underhill and Blatherwick, (a) (2) spontaneous glycosuria, very inconstant according to Morel (1912), and (3) a lowered glucose tolerance. These changes have mostly been found in animals in which the whole thyroid apparatus has been removed; as the thyroid insufficiency takes rather a long time to develop, these changes are supposed to be due to the removal of the parathyroids. As far as can be seen, the carbohydrate metabolism has only been examined in the first period after the operation; no examination has been made in animals with a chronic or latent tetany of the type described in the present paper.

1. *The Blood Sugar.*—As previously stated no change in the blood sugar could be demonstrated after partial or complete parathyroidectomy in the first acute period after the operation. A great number of blood sugar determinations have been made in the latent tetanic dogs, both in the symptom-free and the tetanic periods; a *hypoglycemia has never been demonstrated* and the blood sugar was always normal. Hastings and Murray (1921) also failed to demonstrate any hypoglycemia; while Underhill and Nellans (1921), after doing the experiments of Underhill and Blatherwick over again, maintain that thyro-parathyroidectomy produces hypoglycemia.

2. *Spontaneous Glycosuria* was never found in any of the dogs, either in the acute or in the latent stage, or in the periods of tetany produced in the latent tetanic dogs.

3. *Glucose Tolerance in Latent Tetanic Dogs.*—Dogs 2 and 12 were employed for the glucose tolerance tests. The experiments with Dog 12 are the purest, as in this dog only a small part of the thyroid was removed. No signs of thyroid insufficiency were ever observed in the latent tetanic dogs.

The glucose was given in 20 per cent solution, and the blood sugar determined before and every half hour after the administration, usually for 3 or 4 hours. The urine was in the first experiments collected for 24 hours and then tested for sugar; later the tests were performed in the following way: the bladder was emptied by catheterization immediately before the administration of the sugar, and the urine tested for glucose; a second catheterization was done after 3 or 4 hours, when the blood sugar curves had passed the maximum. Any sugar excreted when the blood sugar was above the threshold would not be mixed with the whole 24 hour amount and perhaps escape detection. The glucose tolerance of normal dogs is very high according to Langfeldt, while others have found lower values. In the present work no controls have been run, as that would require dogs of the same race and size, or preferably of the same litter. It is the *changes* in the tolerance during the different phases of the latent tetanic condition which have been examined.

The Almen and the Worm-Müller tests were used for the demonstration of glucose in the urine; the osazon test was always employed when there was doubt about the presence of glucose.<sup>3</sup> Quantitative determination was made by the polarimetric method.

a. *Glucose Tolerance Tests in Dog 2.*—The first series of glucose tolerance tests in this dog were started 3 weeks after the complete parathyroidectomy. The dog had recovered from the violent tetany, but was still weak and had no appetite; the weight was 10.6 kg. Increasing doses of glucose from 50 to 100 gm. were given, the urine collected for 24 hours and examined for glucose. The blood sugar curves were always deter-

<sup>3</sup> The author is indebted to Dr. med. H. Chr. Geelmuyden for his kind help in deciding whether glucose was present or not in these doubtful cases.

mined during the tests. No sugar was excreted even after 100 gm. of glucose; in Fig. 7 the blood sugar curve during the

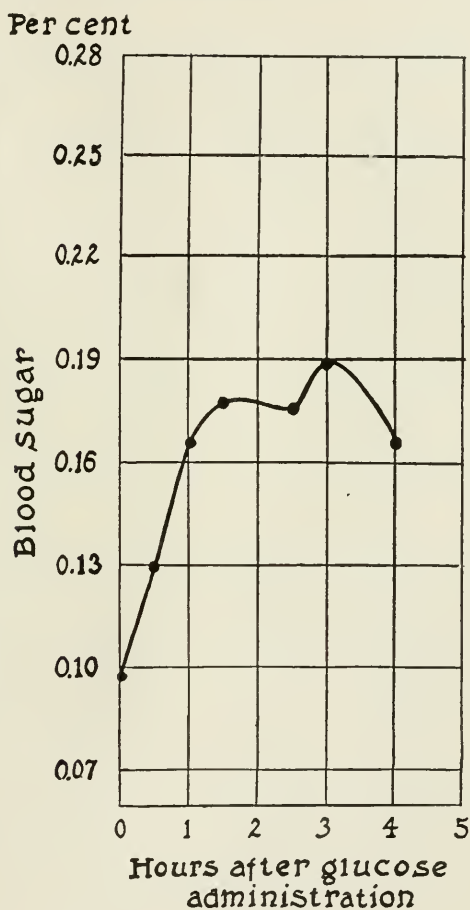


FIG. 7. Dog. 2. Weight 10.65 kilos. Blood sugar curve during glucose tolerance test, April 22, 1921. At 11:30 a.m., 100 g. of glucose in 20 per cent solution were given by stomach tube. Urine collected for 24 hours contained no glucose.

last test of this series is plotted; the blood sugar rose to 0.19 per cent.

The glucose tolerance in this stage of the latent tetanic condition was therefore not appreciably lowered; the dog had

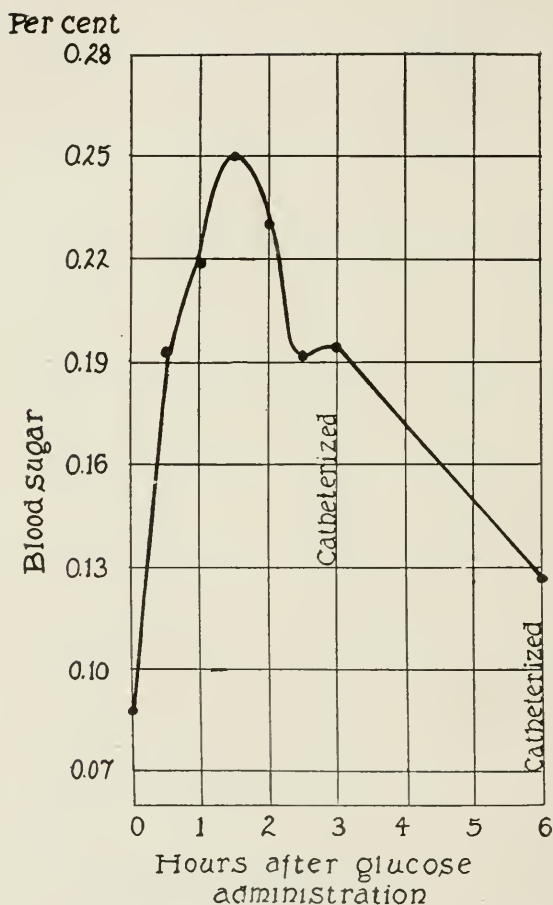


FIG. 8. Dog 2. Weight 10.55 kilos. Blood sugar curve during glucose tolerance test, January 6, 1922. At 12:20 p.m., 100 g. of glucose were given. Catheterized after 3 hours; urine contained 0.10 g. of glucose.

no tetany during this time; the serum calcium varied between 5.2 and 5.8 mg. The dog lived on a milk diet during this time

The next tolerance test was done January 6, 1922, 9 month. after the operation. The dog was to all appearances normal

on a diet containing 500 cc. of milk. As the dog had shown a high tolerance in the earlier tests, 100 gm. of glucose were given at once.

*Tolerance test*, Jan. 6, 1922, weight 10.55 kg., catheterized 12 p.m.; urine: sugar  $\div$ . At 12:20 p.m. 100 gm. of glucose in 20 per cent solution were given by stomach tube. Catheterized at 3:20 p.m.; 50 cc. of urine gave glucose tests +; polarimetric determination: 0.2 per cent = 0.10 gm. of glucose. Urine emptied at 6:15 p.m.: sugar  $\div$ . The blood sugar curve is plotted on Fig. 8; the blood sugar rose to 0.25 per cent.

The tolerance test this time gave a positive result; a small amount of sugar was excreted and the blood sugar rose to a considerable height. On account of the small amount of sugar excreted, one is justified in concluding that the 100 gm. of glucose given represent the tolerance of the dog at this time. No determination of serum calcium was made that day, but 2 days later it was found to be 5.78 mg., and 17 days later 5.54 mg.

One month later a new series of tests were made; this time *meat diet was given the preceding day* in order to produce symptoms of insufficiency. There was, however, no tetany on the days of the tests; the period of meat diet was apparently too short. Milk was always given at the end of the test and the milk feeding continued for a few days until a new test was started by meat diet the preceding day.

*Glucose Tolerance Test*, Feb. 10, 1922; weight 10.30 kg.; serum calcium 5.74 mg.; no tetany. At 11:15 a.m. 90 gm. of glucose were given by stomach tube. At 2:20 catheterized; 44 cc. of urine; *glucose test* +, polarimetric: 1.65 per cent = 0.72 gm. of glucose. At 6:20 urine: sugar  $\div$ . The blood sugar curve is plotted on Fig. 9.

This time the tolerance for glucose was distinctly lower than last time and the blood sugar curve rose to a higher level. The amount of glucose given was, therefore, lowered.

*Glucose Tolerance Test*, Feb. 17, 1922; weight 10.55 kg.; serum calcium not determined; no tetany. At 11:15 a.m. 70 gm. of glucose. At 2:15 catheterized; 70 cc. of urine; *glucose tests* +; polarimetric determination: 1.43 per cent = 1.0 gm. of glucose. At 8 p.m. urine: sugar  $\div$ . The blood sugar curve is seen from Fig. 10.



The test showed that the glucose tolerance must be still lower as the urine contained more than 1 per cent of sugar and the blood sugar rose to almost 0.3 per cent.

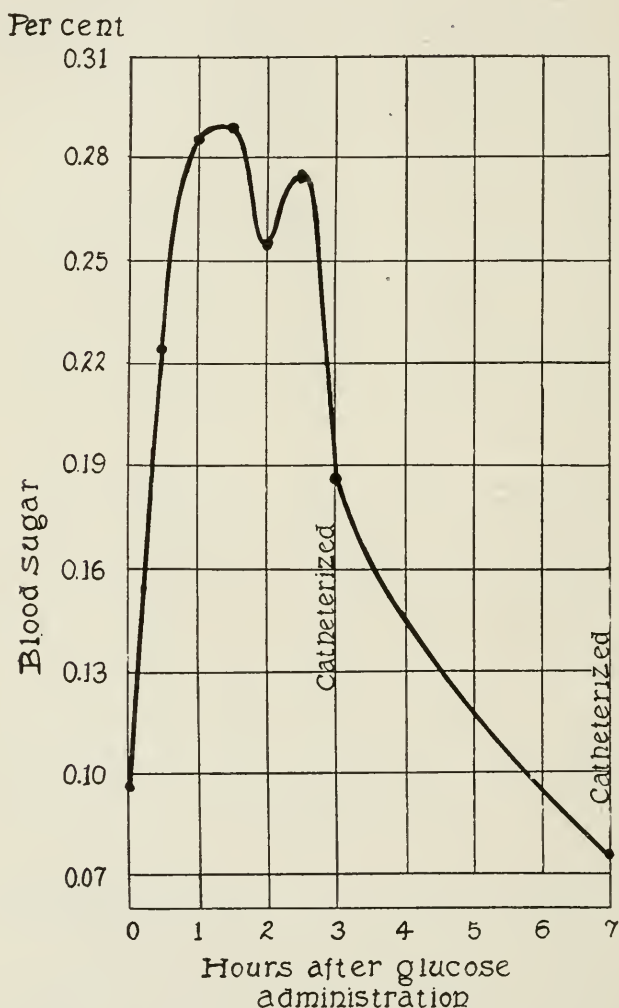


FIG. 9. Dog 2. Weight 10.33 kilos. Blood sugar curve during tolerance test, February 10, 1922. At 11:15 a.m., 90 g. of glucose were given. Catheterized after 3 hours; urine contained 0.72 g. of glucose.

The following *conclusion* can be drawn from these experiments: *The glucose tolerance in this dog is distinctly lowered by meat diet for one day previous to the test.*

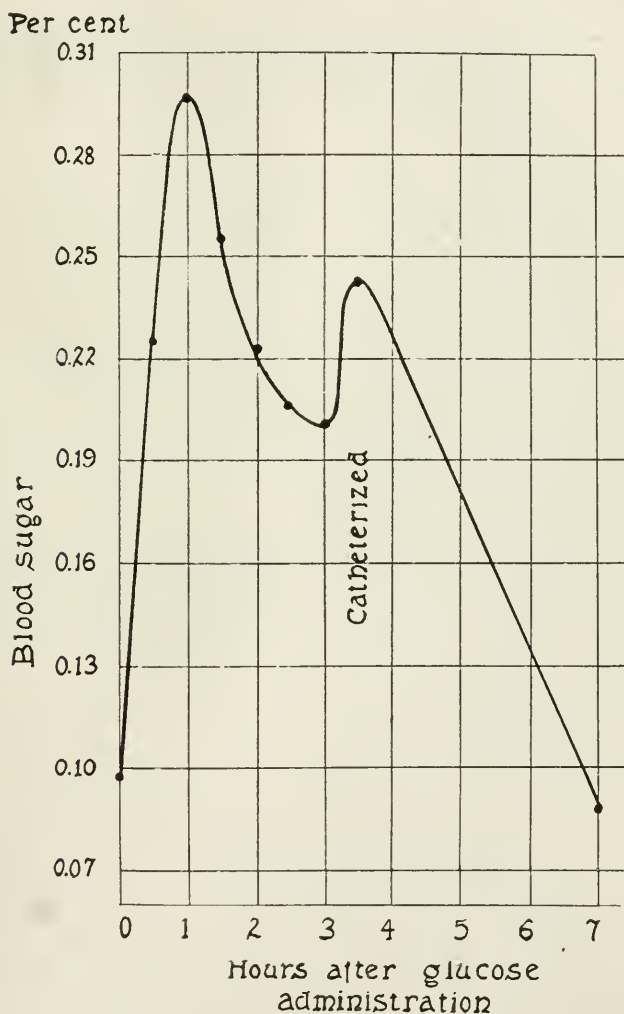


FIG. 10. Dog 2. Weight 10.55 kilos. Blood sugar curve during tolerance test, February 17, 1922. At 11:15 a.m., 70 g. of glucose were given. Catheterized after 3 hours; urine contained 1.0 g. of glucose.

It was now tried to determine the exact value of the tolerance. At intervals of 1 week the dog was given 40, 50, 60, and 65 gm. of glucose. There was *no glycosuria* and the blood sugar never exceeded 0.2 per cent.

Finally on Mar. 21, 1922, 70 gm. of glucose were given; there was *no glycosuria* and the blood sugar rose only to 0.21 per cent. The last time the dog was given 70 gm. of glucose, 1.0 gm. of sugar was excreted and the blood sugar rose to 0.3 per cent (Fig. 10).

What is the cause of this difference? The procedure was the same and the dog was given meat diet the preceding day as in the previous experiment. Analyses of serum calcium showed that a considerable increase had taken place during the last weeks. When the tolerance test on February 10, 1922, recorded on Fig. 9 was made, when 90 gm. of glucose gave glycosuria, the blood calcium was 5.74 mg.; on February 22nd it had risen to 6.56, on March 9th to 7.22, and on March 21st, when 70 gm. of glucose failed to produce glycosuria, the blood calcium was 7.55 mg. per 100 cc. of serum.

There might be a relation between the increase of the blood calcium and the increased glucose tolerance; it was therefore decided to examine the glucose tolerance after forced calcium feeding and after prolonged feeding of milk-free diet, when the blood calcium was very low.

*The Relation between Glucose Tolerance and Blood Calcium in Dog 2.—High Blood Calcium.*—It was previously shown that it was possible to restore the blood calcium of Dog 2 to pretty nearly normal level by feeding calcium lactate (see Table XLV, p. 81). The dog was, therefore, prepared for the glucose tolerance test by giving by stomach tube 9.2 gm. calcium lactate (corresponding to 1 liter of milk) dissolved in water, in addition to the daily diet of 500 cc. of milk and porridge (prepared of 75 gm. of wheat flour). This was given for 4 days and the 5th day double the amount, 18.6 gm. was given. On the 6th day, Oct. 11, 1922 (19 months after complete parathyroidectomy) the glucose tolerance was tested.

*Glucose Tolerance Test*, Oct. 11, 1922; weight 11.50 kg. Serum calcium 9.40 mg.; no tetany. Bladder emptied before test; urine: sugar  $\div$ . At 10:10 a.m. 100 gm. of glucose were given by stomach tube. 3:30 p.m. catheterized; 700 cc. of urine; glucose tests  $\div$ . The blood sugar curve is plotted on Fig. 11.

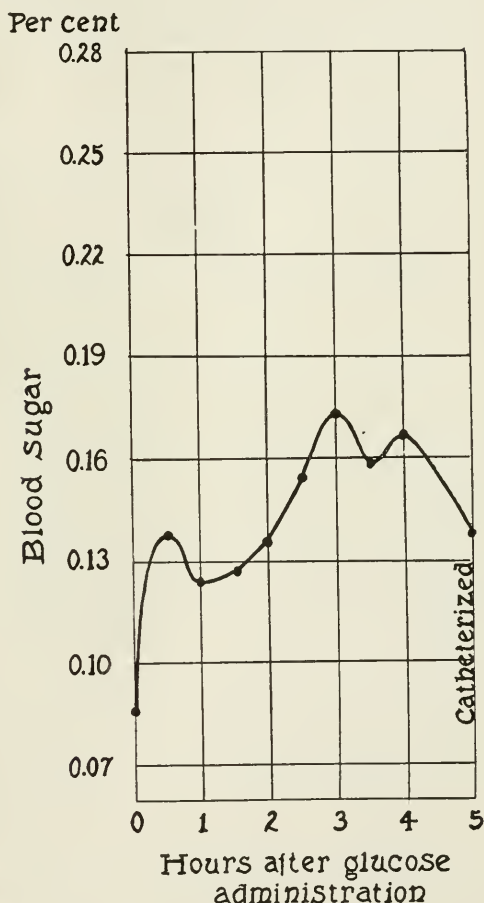


FIG. 11. Dog 2. Weight 11.50 kilos. Blood sugar curve during tolerance test, October 11, 1922. At 10:10 a.m., 100 g. of glucose were given. Catheterized after 5 hours; urine did not contain glucose.

This time the dog tolerated 100 gm. of glucose without getting glycosuria, and the blood sugar curve was flat and did

not exceed 0.17 per cent. There is a striking difference between this curve and the curve recorded on Fig. 10, representing the blood sugar values during the glucose tolerance test on February 17th, when 70 gm. of glucose produced glycosuria, and the blood sugar rose to 0.3 per cent. The serum calcium was then low; now it was practically normal.

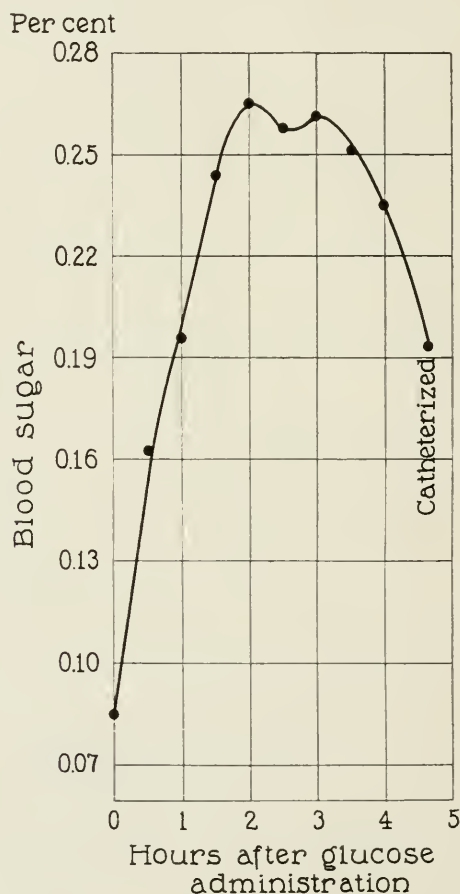


FIG. 12. Dog 2. Weight 11.60 kilos. Blood sugar curve during tolerance test, October 17, 1922. At 10:40 a.m., 120 g. of glucose were given. Catheterized after  $4\frac{3}{4}$  hours; urine contained 0.36 g. of glucose.



A week after the dog was given 120 gm. of glucose. The forced feeding of calcium lactate, 9.2 gm. a day, was continued; the day preceding the test, the double dose was given.

*Glucose Tolerance Test*, Oct. 17, 1922; weight 11.60 kg.; serum calcium 8.64 mg. No tetany. Catheterized before test; urine showed no glucose. 10.40 a.m. 120 gm. of glucose were given by stomach tube; 3:30 p.m. catheterized; 36 cc. of urine; glucose tests +; polarimetric determination: 1.04 per cent of glucose = 0.36 gm. The blood sugar curve is plotted on Fig. 12.

The result of this test showed that the limit of tolerance was reached and the dog excreted a small amount of sugar when fed 120 gm. of glucose. The blood sugar rose to 0.26 per cent. The tolerance for glucose in this dog, when the serum calcium is practically normal, therefore, lies at 120 gm. of glucose; a very high tolerance.

*Low Blood Calcium*.—The glucose tolerance in Dog 2 was finally tested when the dog was suffering from tetany and had a very low blood calcium. The dog had been given milk-free diet for 14 days as described on page 85 and Table L, p. 87. The tetanic symptoms were not so dominant, but there were convulsions when the dog moved and it was very ill and was expected to die at any moment. It was anticipated that the glucose tolerance might be low and only 50 gm. of glucose were given.

*Glucose Tolerance Test*, Nov. 22, 1922; weight 9.95 kg., serum calcium 2.52 mg.; tetany. Bladder emptied by catheterization at 11 a.m.; urine: albumin +, glucose ÷. At 11:15 a.m. 50 gm. of glucose were given by stomach tube. At 3 p.m. catheterized; 60 cc. of urine contained 10.4 per cent of glucose = 6.24 gm. The blood sugar curve is seen on Fig. 13.

The test showed that the tolerance for glucose was *markedly lowered*; after the administration of 50 gm. of glucose there was excreted a urine containing more than 10 per cent of sugar. The blood sugar rose to 0.23 per cent and the shape of the curve suggests that the experiments should have been continued for some time more, as the blood sugar at the time when the bladder was emptied had the same high value. The tolerance, therefore, must have been much lower than 50 gm.; the condi-

tion of the dog prevented the continuation of the tests. The power of the kidney to concentrate the urine must have been very

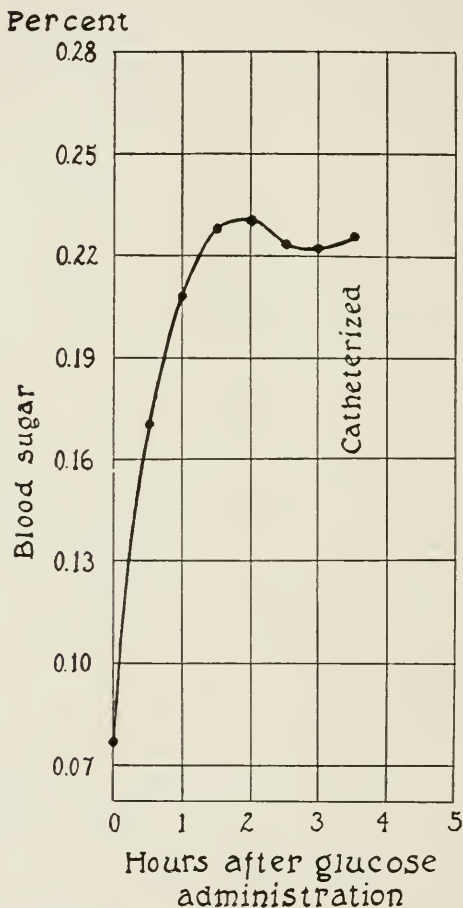


FIG. 13. Dog 2. Weight 9.95 kilos. Blood sugar curve during tolerance test, November 22, 1922. At 11:15 a.m., 50 g. of glucose were given. Catheterized after  $3\frac{3}{4}$  hours; urine contained 6.2 g. of glucose.

great as the  $\frac{7}{4}$  sugar in the urine had a 40 times greater concentration than the blood sugar.

*Summary.*—The glucose tolerance tests in Dog 2 show:

1. The tolerance is lower during tetany than in the symptom-free condition.

2. When the dog has a very low blood calcium (2.52 mg.) and has had marked symptoms of parathyroid insufficiency for some time, the glucose tolerance is very low (lower than 5 gm. per kg. body weight).

3. When the dog is in the latent tetanic state without any symptoms and has a blood calcium about 6 mg. the tolerance is between 70 and 90 gm. (6.7 to 8.7 gm. per kg.).

4. When by forced calcium feeding the blood calcium is raised to about 9 mg., the tolerance is raised to 120 gm. (10.4 gm. per kg.).

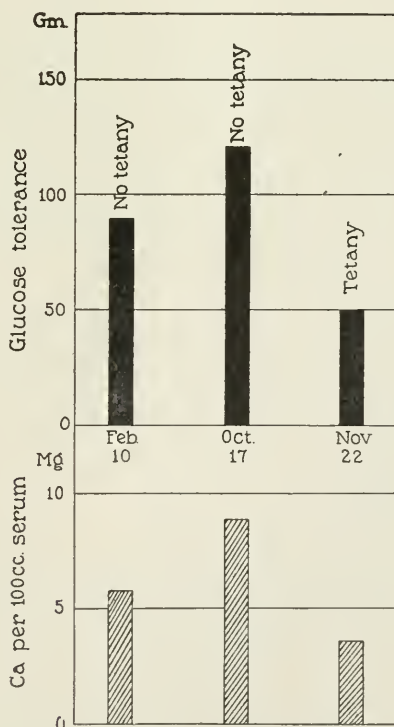


FIG. 14. Relation between serum calcium and glucose tolerance in Dog 2. On November 22 the glucose tolerance actually was lower than shown in the figure, as 6.2 g. of glucose were excreted during the test.

5. There is a marked relation between the blood calcium and the glucose tolerance as indicated by Fig. 14.

b. *Glucose Tolerance Tests in Dog 12.*—The results of the glucose tolerance tests in Dog 12 confirm the findings in Dog 2. The glucose tolerance in Dog 12 was tested at a time when the dog had a high blood calcium as a result of calcium feeding; when there was mild tetany with a low blood calcium as the result of 1 day's meat diet and finally, when severe symptoms of insufficiency were produced by prolonged feeding of milk-free diet.

*The Relation between Glucose Tolerance and Serum Calcium in Dog 12.*—The first test was made on Sept. 22, 1922, 1 month after the operation. The dog had an attack of tetany the day before which was checked by calcium lactate and milk administered orally; the day of the test the dog was without any symptoms. The dog was given 100 gm. of glucose; the blood sugar rose to 0.17 per cent, and no glucose was excreted after  $4\frac{1}{2}$  hours. The blood calcium was not determined that day.

The next test was performed 5 days after, when the dog had been given 3 gm. of calcium lactate in addition to the daily diet of 1000 cc. of milk and porridge.

*Glucose Tolerance Test* on Sept. 27, 1922; weight 15.60 kg.; serum calcium 7.46 mg.; no tetany. Urine obtained by catheterization before test showed no glucose. At 10 a.m. 120 gm. of glucose were given by stomach tube. Catheterized after  $4\frac{1}{2}$  hours; urine: glucose  $\div$ ; the blood sugar rose to 0.17 per cent.

As 120 gm. of glucose failed to produce glycosuria, 140 gm. of glucose were given.

*Glucose Tolerance Test* on Oct. 3, 1922; weight 15.50 kg.; serum calcium 7.24 mg.; no tetany. Urine obtained by catheterization contained no glucose. At 9:45 a.m. 140 gm. of glucose were given. At 2:30 catheterized; urine contained no sugar. The blood sugar curve is seen on Fig. 15.

The test gave negative results; 140 gm. of glucose produced no glycosuria. The blood sugar curve is uneven and the highest point is reached when the experiment is discontinued. The experiment ought to have been continued for some time more,

but it is not likely that sugar would have appeared later when nothing was excreted within  $4\frac{1}{2}$  hours.

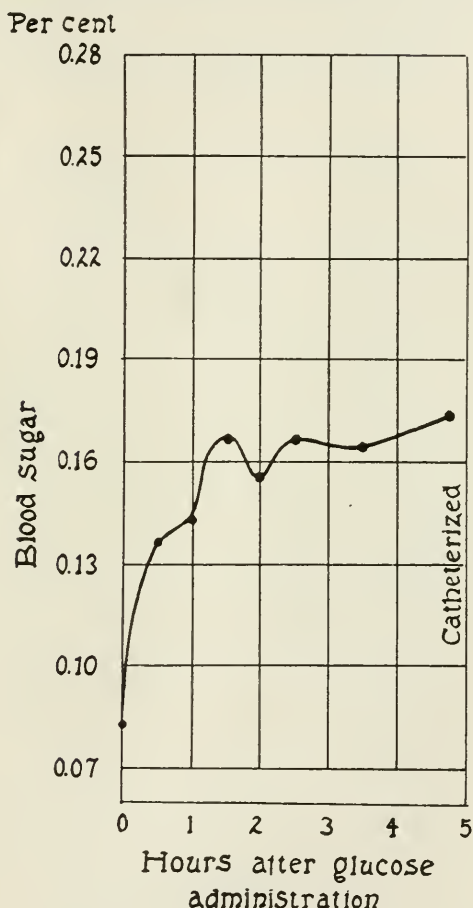


FIG. 15. Dog 12. Weight 15.50 kilos. Blood sugar curve during tolerance test, *October 3, 1922*. At 9:45 a.m., 140 g. of glucose were given. Catheterized after  $4\frac{3}{4}$  hours; urine did not contain glucose.

Nine days later the tolerance was tested again. This time the blood calcium was low; the dog had been used for experiments on calcium-poor milk, which brought the blood calcium down and produced tetany (see Table XL, p. 74). The symp-



toms were checked by calcium administered orally and the dog had no tetany when the diet contained 500 cc. of milk a

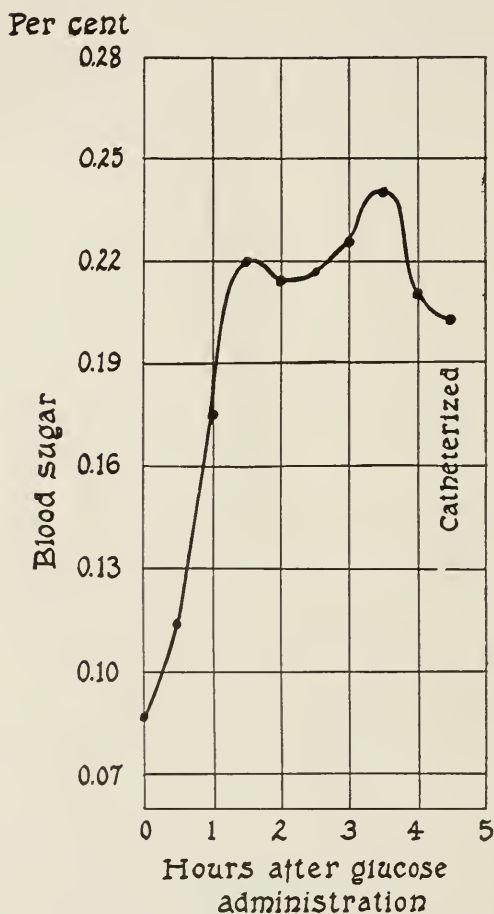


FIG. 16. Dog 12. Weight 15.45 kilos. Blood sugar curve during tolerance test, October 12, 1922. At 11 a.m., 140 g. of glucose were given. Catheterized after 4½ hours; urine contained 5.3 g. of glucose.

day. In this series of tolerance tests *meat diet* was given the previous day in order to test the tolerance during the early symptoms of tetany which usually could be produced by 1 day's meat feeding.

*Glucose Tolerance Test*, Oct. 12, 1922; weight 15.45 kg.; serum calcium 4.20 mg.; the dog was depressed and had mild tetany. Urine obtained by catheterization before the test contained no glucose. At 11 a.m. 140 gm. of glucose were given by stomach tube. At 3:30 p.m. catheterized; urine, 75 cc., showed albumin  $\div$ , glucose  $+$ ; polarimetric determination: 7.1 per cent of glucose = 5.3 gm. At 8 p.m. urine: glucose  $\div$ . The blood sugar curve is plotted on Fig. 16.

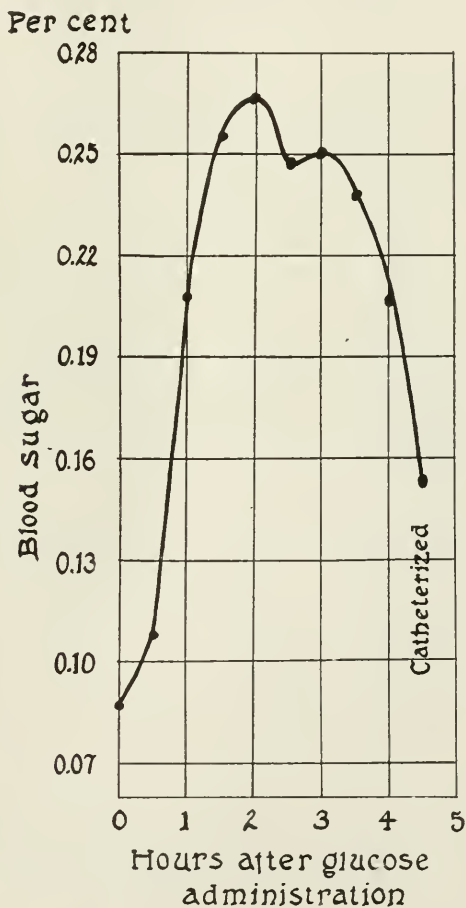


FIG. 17. Dog 12. Weight 15.50 kilos. Blood sugar curve during tolerance test, October 16, 1922. At 10:45 a.m., 120 g. of glucose were given. Catheterized after 4¾ hours; urine contained 7.5 g. of glucose.

This time 140 gm. of glucose produced glycosuria; the urine contained 7 per cent of glucose. The difference in the blood sugar curve of this experiment and the curve of Fig. 15, when also 140 gm. of glucose were given, is striking. The serum calcium was then 7 mg.; now it was 4.2 mg.

Four days later the tolerance was tested with a smaller dose. The dog had been given milk in the meantime and showed no symptoms. Meat diet was given the preceding day.

*Glucose Tolerance Test*, Oct. 16, 1922; weight 15.50 kg.; serum calcium 4.56 mg.; no manifest tetany. Urine obtained by catheterization before the test showed no glucose. At 10:45 a.m. 120 gm. of glucose were given. After  $4\frac{3}{4}$  hours the dog was catheterized; urine, 155 cc., contained 4.5 per cent of glucose = 7.47 gm. The blood sugar curve is seen on Fig. 17.

As 120 gm. of glucose produced a glycosuria of 4.5 per cent and the blood sugar rose to 0.26 per cent, the dose was lowered.

*Glucose Tolerance Test*, Oct. 18, 1922; weight 15.15 kg.; serum calcium 5.40 mg. Meat diet was given the day before as in the previous tests. No tetany. Urine obtained by catheterization before test showed no glucose. At 10:30 a.m. 100 gm. of glucose in 20 per cent solution were given by stomach tube. After  $4\frac{1}{2}$  hours catheterized; urine, 260 cc. contained 0.2 per cent of glucose = 0.52 gm. The blood sugar curve is plotted on Fig. 18.

As the amount of glucose excreted was very small one may suppose that the tolerance now was 100 gm. of glucose at a calcium level of 5.40 mg. (The blood calcium was considerably higher this day than when the series was started.)

Finally the glucose tolerance was tested on Nov. 17, 1922, when the dog had been given milk-free diet for 12 days as described on page 87. The serum calcium was 4.70 mg.

*Glucose Tolerance Test*, Nov. 17, 1922; weight 13.50 kg.; serum calcium 4.70 mg. The dog was very ill and had tetany. Urine obtained by catheterization before test showed no glucose. At 10:30 a.m. 80 gm. of glucose were given. The dog vomited at 12:20 so the experiment was discontinued. 50 cc. of urine obtained by catheterization 12:45 p.m. contained 7.92 per cent = 3.99 gm. of glucose. The blood sugar curve is plotted on Fig. 19.

The tolerance now was considerably lower than before. As the experiment was discontinued because of vomiting at a

time when the blood sugar curve was at its highest point, 0.24 per cent, the amount of glucose excreted, probably would have

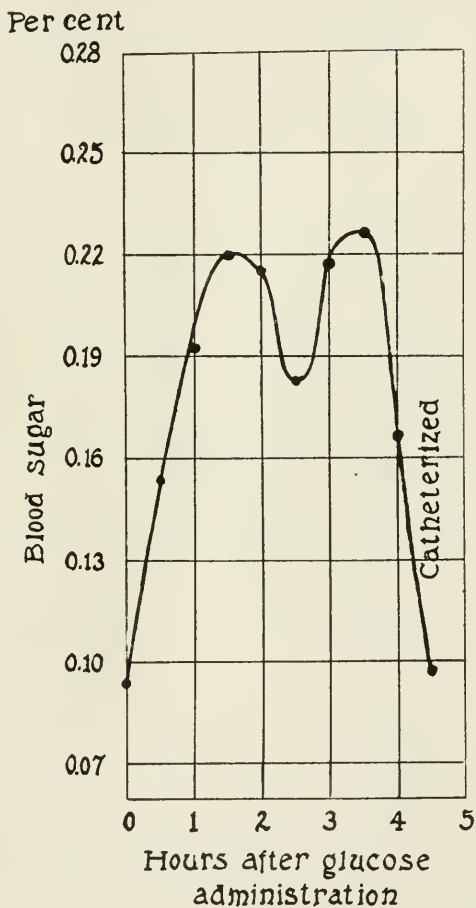


FIG. 18. Dog 12. Weight 15.15 kilos. Blood sugar curve during tolerance test, *October 18, 1922*. At 10:30 a.m., 100 g. of glucose were given. Catheterized after 4½ hours; urine contained 0.52 g. of glucose.

been larger if the experiment had proceeded normally. No further test was made as the condition of the dog required calcium treatment.

*Summary.*—The glucose tolerance tests in Dog 12 show:  
(1) the tolerance is lower during tetany than when the dog

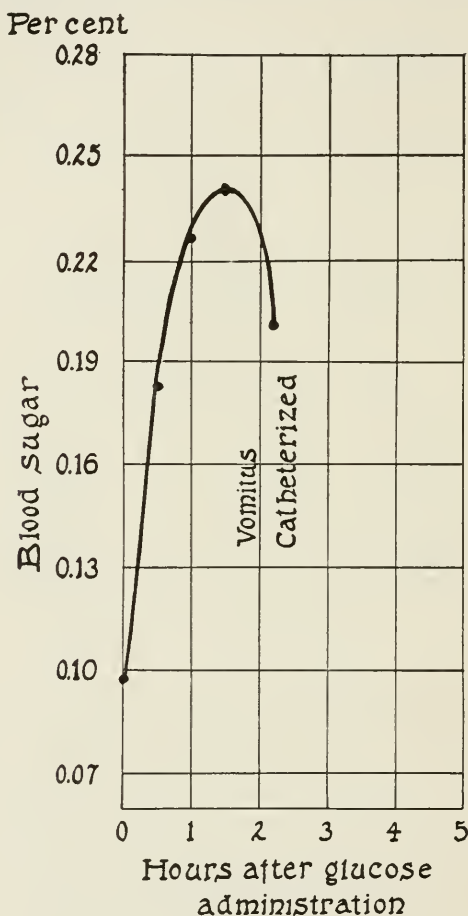


FIG. 19. Dog 12. Weight 13.50 kilos. Blood sugar curve during tolerance test, November 17, 1922. At 10:30 a.m., 80 g. of glucose were given. Catheterized after 2¼ hours; urine contained 3.99 g. of glucose.

has no symptoms. (2) When the dog has a low blood calcium (4.7 mg.) and marked symptoms of parathyroid insufficiency, the tolerance is lower than 80 gm. of glucose (lower than 5.9 gm. per kilogram). (3) When the dog is in the latent stage



without any symptoms and has a blood calcium of 5.4 mg. the tolerance is 100 gm. (6.6 gm. per kilogram). (4) When the blood calcium is raised to between 7 and 8 mg. by calcium feeding, the tolerance is higher than 140 gm. (higher than 9 gm. per kilogram). (5) There is a marked relation between the blood calcium and the glucose tolerance as indicated by Fig. 20.

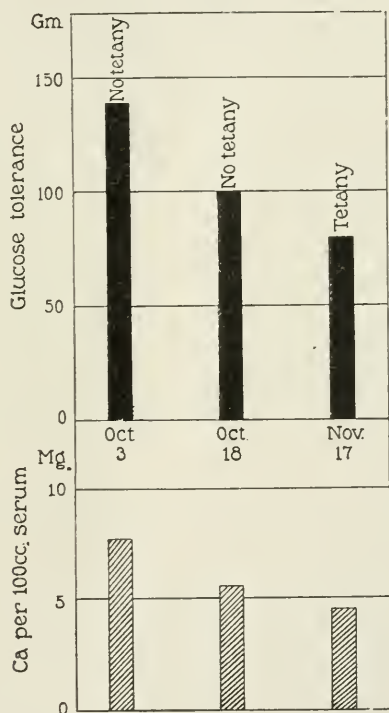


FIG. 20. Relation between serum calcium and glucose tolerance in Dog 12. The tolerance on October 3 actually was higher than indicated by the figure, as the amount of glucose given did not produce glycosuria, and on November 17 the tolerance was lower, as 4 g. of glucose were excreted during the test.

c. *The Effect of Glucose Feeding on the Phosphate Content of Serum.*—In both Dogs 2 and 12 the phosphate content of serum was a little higher than normal, usually about 6 mg., never below 5 mg., and often between 6 and 7, while the normal average of 4 normal dogs was 3.4 mg. It was noticed in both

dogs that the phosphates often were unusually low when the blood was examined at the end of a tolerance test; values of 4 mg. were observed several times. In both of the dogs the phosphate values were determined before and after a tolerance test, as recorded in Table LV.

TABLE LV.

*The Effect of Glucose Feeding on the Inorganic Phosphorus Content of Serum.*

Dog No.	Date.	Weight.	In 100 cc. serum.		Blood Sugar.	Remarks.
			Calcium.	Inorganic P.		
		kg.	mg.	mg.	per cent.	
12	1922 Nov. 17 10:00 a.m.	13.50	4.7	6.9	0.099	Tetany. At 10:30 a.m. given 80 gm. glucose in 20 per cent sol.
	12:40 p.m.			4.1	0.204	12:45 catheterized. Urine contains 4 gm. of glucose.
2	Nov. 22 11:00 a.m.	9.95	2.52	5.4	0.111	Tetany. At 11:15 a.m. given 50 gm. glucose in 20 per cent solution.
	2:45 p.m.			4.9	0.227	3:00 p.m. catheterized. Urine contains 6.4 gm. glucose.

It will be seen that the inorganic phosphorus is distinctly lowered in both instances. Whether it is a *general rule* that administration of glucose in rather large quantities lowers the phosphates of the blood, cannot yet be stated; but Table LV shows that it *may* do it. This observation may support the theory of Embden and coworkers that phosphoric acid plays an important rôle in the metabolism of sugar.

There are also observations indicating that the calcium content of the serum increases in these dogs as the result of a series of glucose tolerance tests. In Dog 2 the blood calcium rose gradually from 5.74 to 7.55 mg. in a period when glucose tolerance tests were constantly done as previously mentioned

on page 104. It cannot be excluded that this increase in the serum calcium may have another cause, but the same observation is made on Dog 12. During tolerance tests from October 12th to October 18th the serum calcium rose from 4.20 to 5.40 mg.

d. *Summary*.—The results of the experiments on carbohydrate metabolism in latent tetanic dogs show: 1. The blood sugar determined in the morning before meals is normal both during tetany and in the symptom-free periods. 2. The glucose tolerance is lower during tetany than in the symptom-free periods. 3. When by forced calcium feeding the blood calcium is restored almost to the normal value, the glucose tolerance is practically normal. 4. There is a marked relation between the glucose tolerance and the serum calcium. 5. The blood sugar curves are always above 0.22 per cent, when glycosuria occurs. 6. Glucose feeding may lower the phosphate content of the serum. 7. There are experiments indicating that the serum calcium increases as the result of a series of glucose tolerance tests in latent tetanic dogs.

#### EXPERIMENTS ON GUANIDIN ACTION.

A review of the previous work on the relation of guanidin salts to parathyroid insufficiency will be found on page 8. A series of experiments were performed on a dog to determine if guanidin, subcutaneously injected, produces the same changes in the blood chemistry as have been demonstrated in completely parathyroidectomized dogs in the present experiments, namely a decrease in the blood calcium to below 70 per cent of the normal value and an increase in the phosphates of the serum. Determinations of the alkali reserve and the blood sugar have also been made.

The dog employed in the experiments was Dog 8 which had previously been parathyroidectomized; an attempt to remove all of the parathyroids evidently failed, as the dog never showed any signs of tetany (see p. 29) and the blood calcium, which dropped to 8 mg. was restored to the normal again within a

short time. The last operation was performed April 4, 1922, when a part of the remaining thyroid tissue was removed. When the guanidin experiments started the dog had only a small part of the thyroid left (the size of a nut). Watanabe used sublethal doses in rabbits, which he determined to be about 200 mg. of guanidin chloride per kilogram body weight. Burns in his metabolism experiments on dogs used doses ranging from 38 to 90 mg. per kilogram body weight.

The present series of experiments were started with a rather small dose, which was gradually increased until the dog developed violent symptoms.

*Experiment on May 5, 1922; weight 15.5 kg.* At 1.15 p. m. 775 mg. of guanidin chloride in 10 per cent solution (50 mg. per kilogram) were injected subcutaneously. The dog was restless and excited for about 2 hours afterwards; there were no other symptoms. The blood findings are recorded in Table LVI. The urine, collected by catheterization from 1.15 to 3.15 p. m., showed an alkaline reaction of pH 7.73.

TABLE LVI.

*The Effect of 50 mg. Guanidin Chloride per Kilogram, Subcutaneously Injected into a Normal Dog.*

Date.	Weight.	Blood Sugar.	Alkali Reserve.	Calcium in 100 cc. serum.	Remarks.
	kg.	per cent.	volumes per cent.	mg.	
1922 May 5 Before	15.50	0.087	51.6	9.52	
3:00 p.m.		0.086	43.3	9.60	1:15 p.m. injection of 50 mg. of guanidin chloride per kg. Restless. No muscular symptoms.

The dose used had no effect on the blood sugar or calcium, but lowered the alkali reserve.

*Experiment June 17, 1922; weight 17.2 kg.* At 12.15 p. m., 1.29 gm. of guanidin chloride in 10 per cent solution (75 mg. per kilogram) were injected. The dog was very restless and excited for a few hours, walked around, lay down, then rose

again as if it could not find any rest; there was a heavy salivation and a large amount of mucous, frothing fluid was vomited. There were no convulsions. Table LVII shows the effect on the blood.

TABLE LVII.

*The Effect of 75 mg. Guanidin Chloride per kg., Subcutaneously by Injection into a Normal Dog.*

Date.	Weight.	Blood Sugar.	Alkali Reserve	In 100 cc. serum.		Remarks.
				Calcium.	Inorganic P.	
	kg.	per cent.	volumes per cent.	mg.	mg	
1922 June 17 Before	17.2	0.088	51.9	10.30	3.9	
2:00 p.m.		0.095	36.0	10.66	3.5	12:15 p.m. inj. of 75 mg. guanidin chloride per kg. No spasm or con- vulsions.

As Table LVII shows there was no effect on the blood sugar, calcium, and phosphorus after  $1\frac{3}{4}$  hours, but a lowering of the alkali reserve.

*Experiment September 29, 1922; weight 18.5 kg.* At 11 a. m., 3 gm. of guanidin chloride in 10 per cent solution (162 mg. per kilogram body weight) were injected. At 12.10 p. m. the dog was excited and restless, coughed considerably and vomited a mucous, foaming fluid. At 2.15 p. m. the dog was lying on the floor and had emptied a considerable amount of the same mucous gastric content. When it was patted violent convulsions of epileptic character, with episthotonus suddenly appeared. During this attack a blood specimen was taken (Table LVIII). The attack subsided in about 15 minutes, but later in the day the convulsions reappeared now and then. At 6.15 p. m. the dog was found on the floor with a snoring respiration; a blood specimen was taken. Immediately afterwards there was an attack of violent convulsions accompanied by dyspnoea. The dog was sick for about 4 days and would not eat; then there was a gradual recovery.



TABLE LVIII.

*The Effect of 162 mg. Guanidin Chloride per kg., Subcutaneously Injected into a Normal Dog.*

Date.	Weight.	Blood Sugar.	In 100 cc. serum.		Remarks.
			Calcium.	Inorganic P.	
	<i>kg.</i>	<i>per cent.</i>	<i>mg.</i>	<i>mg.</i>	
1922 Sept. 29 Before	18.50	0.084	10.00	4.4	
2:15 p.m.		0.170	10.36	4.5	At 11:10 a.m. injection of 162 mg. guanidine chloride per kg.
6:15 p.m.		0.082	10.36	4.8	Violent convulsions. Blood taken just before an attack of convulsion.

From Table LVIII it is seen that there was no change in the calcium content of the blood; the first determination was made on blood taken during the violent attack of convulsion 3 hours after the injection; the second determination was made 7 hours after the injection and immediately before a new attack. The phosphates do not show any appreciable change. The blood sugar was increased during the first attack; later it was found normal again.

*Summary.*—In a dog which had previously been parathyroidectomized and in which parathyroid tissue had probably been left, as no tetany appeared, a rather large dose of guanidin chloride (162 mg. per kilogram body weight) was required to produce tetany. There was no effect on the blood calcium and a very slight increase in the phosphates. There was no hypoglycemia, but there was a transient rise in the blood sugar during the convulsions. The experiments show that guanidin acts as a convulsive poison without at the same time lowering the calcium or appreciably increasing the phosphates of the serum.

## DISCUSSION.

### CALCIUM DEFICIENCY AS THE CAUSE OF THE SYMPTOMS OF PARATHYROID INSUFFICIENCY.

As previously mentioned there are at the present time chiefly three theories of the cause of the symptoms of parathyroid insufficiency, namely:

1. The symptoms are due to an intoxication.
2. They are due to alkalosis.
3. The symptoms are due to calcium deficiency.

As in parathyroidectomized animals an increased excretion of toxic substances (guanidin bodies), alkalosis and calcium deficiency have been demonstrated, it seems as if a combination of these three theories must be taken into account.

The first theory is the most widely accepted, and in a recent communication Dragstedt and Peacock (1923) conclude that the function of the parathyroids is to prevent intoxication by poisons coming from the intestinal tract, and they do not consider the parathyroids as having any internal secretion at all. The *alkalosis theory* does not seem to be confirmed. Hastings and Murray failed to demonstrate an increased pH of the plasma in their parathyroidectomized dogs, and they found a decrease in the alkali reserve instead of the increase demonstrated by McCann. Greenwald (1922) in a recent communication rejects completely the theory of alkalosis as the cause of tetany, a paper which will be discussed later. The reason why the calcium deficiency theory was abandoned has been discussed before (page 11).

The present experiments allow the following conclusion: *all the symptoms following parathyroidectomy are due to calcium deficiency.* This conclusion is based upon: (1) the chemical findings of the blood in parathyroidectomized dogs; (2) the action of calcium salts on the symptoms of parathyroid insufficiency, and the experiments to determine the fate of calcium salts injected into tetanic dogs; (3) the fact that it is possible to preserve the lives of completely parathyroidectomized dogs by calcium administration, and the experiments performed on

these dogs. In a following chapter it will be examined to see whether this conclusion is contradicted by our present knowledge of ion action.

*The Blood Chemistry of Parathyroid Insufficiency.*—The changes found in the blood of parathyroidectomized dogs were: lowering of the alkali reserve, lowering of the blood calcium, and increase of the phosphates of the serum (only examined after complete parathyroidectomy). The lowered alkali reserve may indicate an acidosis by base deficit or a compensatory reduction of the bicarbonate by carbon dioxide deficit. In those cases in which the acid and ammonia elimination was examined in a fixed period in the middle of which the alkali determination was made, no increase in the excretion of alkali could be demonstrated, as one would expect if the lowering of the alkali reserve was produced by a compensatory disappearance of alkali from the blood. There is, on the contrary, an increase in the acid elimination, which indicates that the lowered alkali reserve is due to acidosis. Is the lowering of the alkali reserve the cause of the symptoms of tetanic dogs? This can be excluded as in several cases even violent tetany exists with a normal alkali reserve, as is seen from Tables XXII, p. 44, XXXI, p. 60, XXXIV, p. 65, and XXXVII, p. 71. On the other hand the alkali reserve may drop to the same low level in partially parathyroidectomized dogs without being accompanied by tetanic symptoms. That a decrease in the alkali reserve produced by acid administration does not produce tetany is shown in the experiment recorded in Table XIII, p. 33. The alkali reserve drops as the result of the administration of general anesthetics, as is seen from Table XII, p. 32, but it is restored to the normal again rather quickly (see Cullen, Austin, Kornblum, and Robinson, 1923). In parathyroidectomized dogs the alkali reserve regains the normal value only very slowly, even if there is no tetany (Table XI, p. 30). The drop, therefore, cannot be due only to the anesthetic. That the alkali reserve keeps low when there are symptoms of convulsions (see Table XXI, p. 42) is very reasonable; it is a well known fact that the

alkali reserve drops during violent muscle action (Christiansen, Douglas, and Haldane, 1914). The investigations of the acid-base equilibrium in the present work are very incomplete; determination of the carbon dioxide content of the plasma together with the pH ought to have been done. No suitable method was available for the pH determination when this work was done, however, so it had to be omitted. One is justified in concluding that the drop in the alkali reserve cannot be the cause of the characteristic symptoms of parathyroid insufficiency.

The *decrease in the blood calcium* is a constant phenomenon in all of the dogs which developed tetany, that is, in the completely parathyroidectomized animals. In partially ectomized dogs there was a marked decrease when three glands were removed, except in Dog 6 (Table V, p. 25) in which the drop was within the normal limits. In two dogs (Dogs 4 and 7) only two glands were removed, and they did not show any drop in calcium; in one of them (Dog 7) the calcium went down when the third gland was removed. But the blood calcium in the partially ectomized dogs never went below 7 mg. and there was no tetany; within 2 to 4 weeks the blood calcium was restored to the normal again.

The relations of the blood calcium to the amount of parathyroid tissue removed and to the clinical symptoms can be summarized in the following points:

1. The decrease in the blood calcium is the more marked the more parathyroid tissue there is removed.
2. In the partially parathyroidectomized dogs, which never developed any symptoms of tetany, the calcium values never went below 7 mg.
3. When tetany developed, the blood calcium always was down to 7 mg. or below.
4. There is a certain relation between the degree of the lowering of the blood calcium and the severity of the symptoms in acute tetanic dogs. This can be seen from many of the tables, especially from Tables XV, p. 37, XX, p. 41, and XXI, p. 42. In these cases the blood calcium decreases rather slowly after the operation; when the level has reached

7 mg. tetany may occur, but is very mild; the blood calcium drops further and the tetany is more severe.

The observations permit the following conclusions: *the characteristic feature in the chemistry of parathyroidectomized dogs is the drop in the blood calcium.* This confirms the findings of MacCallum and Voegtlin, Hastings and Murray, and Gross and Underhill.

*The Effect and the Fate of Calcium Salts Injected into Tetanic Dogs.*—It is shown (p. 48) that the injection of calcium chloride checks the tetanic symptoms and seems to restore the dogs to a normal condition for a while. The symptoms reappear, however, but can be checked by a new injection. The depression and loss of appetite which belong to the most constant symptoms of parathyroid insufficiency also disappear; it is often observed that tetanic dogs which before the injection refused to eat, after the administration of the calcium salts run into the stable and eat everything edible. Even in dogs with advanced symptoms, calcium salts save their lives and restore them to an apparently normal condition, as shown in Dogs 2 and 12 (p. 85).

The reason why the symptoms reappear after the injection is explained by the experiments to determine the fate of the injected calcium. The curves of Figs. 3, p. 52, 4, p. 54, and 5, p. 56 show that the blood calcium increases to abnormal heights after the injection simultaneously with the disappearance of all the symptoms; the symptoms reappear, but not until the blood calcium has reached the same low level as before the injection. This disappearance of the injected calcium chloride is very rapid and may explain why it has been so difficult to preserve tetanic animals by calcium injection; only a few hours after the injection of a comparatively large dose of calcium chloride the blood calcium is down again to values where tetany usually occurs.

*The Experiments on Completely Parathyroidectomized Dogs, Preserved by Calcium Treatment.*—It is further shown that completely parathyroidectomized animals *can* be preserved by



calcium treatment (Dogs 10 and 12). By the injection of relatively large doses of calcium chloride twice a day the dogs can be kept without tetany (or if tetany appears it is immediately checked by the calcium administration) apparently because the calcium content of blood and tissue fluids can be kept at a sufficiently high level. The administration of calcium lactate and milk by mouth also contributes to this. After a while the doses employed can be lowered and at last omitted and the dogs can live without symptoms on a milk diet containing added calcium lactate. At last the dogs can be kept in an apparently normal condition for as long a time as desired, provided the diet contains a certain amount of milk, the minimum being 500 cc. Two dogs were preserved by milk feeding, partly by stomach tube. That milk feeding in these cases means calcium feeding is apparent from the experiments to determine *why* milk prevents tetany. Frouin seems to be right when he claims that completely thyro- and parathyroidectomized dogs can be kept alive by calcium feeding. Luckhardt and Goldberg also claim to have saved the lives of completely ectomized dogs by calcium feeding. Whether these dogs had any accessory glands is not known; this point will be discussed in a later chapter.

That all the symptoms of the four preserved animals are due to calcium deficiency is shown by the following facts: (a) The dogs can be kept alive indefinitely and are apparently normal in every respect when they get a certain amount of milk with their food every day. When the milk is deprived of its calcium it no longer protects against tetany. If an amount of calcium lactate, corresponding to the calcium of the amount of milk which prevents tetany, is added to the food, any diet can be given without producing tetany or any other symptoms of parathyroid insufficiency. (b) Tetany can always be produced by calcium withdrawal from the food; this is followed by a further drop in the blood calcium (which in the latent tetanic dogs is low). The dogs can always be saved again by calcium administration or by giving milk. The relief of the symptoms, whether produced by milk or calcium, is always accompanied by

an increase in blood calcium, showing that it is the actual absorption of calcium which cures the symptoms. (c) The glucose tolerance experiments show that the supposed influence of the parathyroids on the sugar metabolism is only an indirect one; the sugar tolerance sinks because the blood and body fluids are poor in calcium. There is to some extent a direct relation between the amount of glucose tolerated and the serum calcium. When the blood calcium is restored almost to the normal, the tolerance for glucose is practically normal. That also this symptom can be eliminated by a rise in the blood calcium is a very good support for the calcium deficiency theory.

*Conclusion.*—All the symptoms of parathyroid insufficiency are due to calcium deficiency which is indicated by the drop in serum calcium.

#### THE CALCIUM DEFICIENCY THEORY IN RELATION TO THE PRESENT KNOWLEDGE OF ION ACTION.

After it has been shown that calcium deficiency is the cause of the symptoms of parathyroid insufficiency, it remains to explain how a lack of calcium in blood and tissue fluids can produce these symptoms, and especially the symptoms of tetany.

The fundamental experiments on the biological action of certain ions are made by Jacques Loeb (1899–1900). Biedermann had found in 1880 that if the sartorius muscle of a frog was kept in a weakly alkaline solution of sodium chloride at a low temperature, rhythmical contractions appeared after a shorter or longer time. Ringer (1886) showed that the addition of a little calcium prevented these contractions. Loeb found that an increase in the concentration of sodium chloride made the contractions appear more quickly, but in a 3 to 5 per cent solution of sodium chloride no contractions appeared. He related these phenomena to ion action, and found that certain ions beside calcium could prevent the appearance of convulsions; they were magnesium, strontium, barium and potassium. Periodic contractions are checked by calcium ions in the concentration in which these ions are found in serum. This also holds for mammalian muscles. Loeb concluded from his experi-

ments that rhythmical contractions are only possible if the ions, sodium, calcium and potassium are present in definite proportions in the tissue which is expected to show rhythmical activity. Loeb has introduced the term *physiologically balanced solutions*, which contain salts of such qualities and in such proportions that all the toxic effects, that each separate constituent would cause if it were alone in the solution, disappear. He also showed (1901) that sodium salts whose anion precipitates calcium, produce markedly increased irritability in the muscles, which manifests itself in a strong contraction when the muscle passes from the solution to another medium. The same increase in the irritability is seen in the nerve when it is submerged in such a solution; the attached muscle starts to twitch and passes into tetanus. Garrey (1905) found that twitchings of skeletal muscles could be produced by introducing sodium salts, which precipitate calcium, into the circulation; if calcium salts are injected simultaneously no twitchings occur. He also showed that these twitchings are myogenic and are not prevented by curare. Loeb later (1910 and 1915) defined more closely the relation of sodium and calcium to irritability. An increase in

the ratio  $\frac{C_{Na}}{C_{Ca}}$  usually increases the irritability; a decrease in the ratio reduces it. If the quotient is too high, the tissues lose their irritability. The other monovalent and divalent ions also

play a rôle, and the ratio rightly should be written  $\frac{C_{Na + K}}{C_{Ca + Mg}}$ .

Potassium and magnesium, however, are present in so small amounts in normal serum that it is usually only sodium and calcium which count. Loeb (1915) found that calcium varies in regard to irritability in direct proportion to the changes in the concentration of sodium.

In direct harmony with the experiments of Loeb are the observations of Sabbatani (1901) that calcium chloride applied to the surface of the brain reduces the irritability; a greater electrical stimulus is required to produce muscular contractions than

in the case of a normal brain. Application of citrate or oxalate has the opposite effect and greatly increases the excitability of the nervous system; the stimuli necessary to produce muscular twitchings are greatly decreased; spontaneous twitchings and even epileptiforme convulsions may occur. Subsequent application of calcium salts will neutralize these effects. Sodium salts can be applied on one side and calcium salts on the other side of the cortex with corresponding results.

If it is an increase in the ratio  $\frac{C_{Na}}{C_{Ca}}$  which produces increased irritability, one would expect that the injection of sodium salts in a normal animal would produce the symptoms of increased muscular irritability. There is experimental evidence to prove that this takes place.

It is an old experience that the injection of sodium carbonate or bicarbonate produces violent muscular symptoms. Stadelmann in 1889 observed this in dogs after the injection of from 2.6 to 4.3 gm. of sodium bicarbonate per kilogram body weight. Hansen (1912) saw convulsions in coma patients treated by intravenous administration of sodium bicarbonate, and there are in the recent literature several reports of tetany following bicarbonate treatment (Tileston, Harrop, Howland and Marriott). The general conception has been that the symptoms are due to alkalosis produced by the alkalinity of the injected fluid. Greenwald (1918) made a quantitative study of the effect of intravenous injections of sodium salts in dogs. The more marked symptoms followed the injections of sodium chloride which produced tetany and violent convulsion. In a later work Greenwald (1922) maintains that the convulsions produced by sodium salts, no matter what the anion is, are due to "sodium poisoning," a disturbance of the normal equilibrium between sodium and other ions, due to excess of sodium, as at the time when convulsions appeared in his experiments, the concentration of sodium in the plasma was the same for all salts.

Tisdall (1922, b) has repeated Binger's (1917) experiments on the effect of intravenous administration of phosphates.

His results were the same as Binger's; alkaline solutions of sodium phosphate produced twitchings, whereas injections of phosphoric acid were not followed by any symptoms, though the serum calcium dropped in both instances. His analyses of the sodium content of serum show a marked reduction in the latter case, while in the first case the sodium content remained unchanged. That sodium did not increase, though large amounts of the alkaline phosphate were injected, is remarkable, as the analyses show an increase up to five times the normal of inorganic phosphorus. The sodium must have disappeared rapidly from the blood and as all of it could not possibly be excreted in one hour before the second determination was made, a considerable part must have been taken up by the tissue fluids or the tissues. Tisdall's conclusion that it is the ratio

$\frac{C_{Na}}{C_{Ca}}$  that is the important factor in producing the tetany

following injections of phosphates therefore seems justified. That tetany does not appear after the injection of phosphoric acid, though calcium drops, may be due to the fact that the sodium of the serum is reduced apparently because it is used to neutralize the acid. This is possibly the explanation of the observation of Wilson, Stearns and Janney (1915), who found that tetany could be relieved by the administration of acid.

In parathyroid insufficiency there is a marked increase in the ratio  $\frac{C_{Na}}{C_{Ca}}$  due to the decrease in the calcium content of the

serum. Gross and Underhill have demonstrated that the sodium remains unchanged, and they found a large increase in the

ratio  $\frac{C_{Na} + K}{C_{Ca} + Mg}$ . As the calcium salts in blood serum hardly

are completely ionized and the degree of ionization is unknown, such a calculation cannot yet be made with any certainty from the total amount of calcium found by analysis.

The experimental facts allow the following conclusions to be drawn:



1. An increase in the ratio  $\frac{C_{Na}}{C_{Ca}}$  whether it is caused by an increase in the numerator or a decrease in the denominator, or both, produces:

a. Rhythmical twitchings or violent contractions of the skeletal muscles *in vitro*.

b. Increased irritability of the nervous system *in vitro*.

c. Convulsions or twitchings of the muscles *in vivo*, when this change in the ratio is produced in the blood.

d. Increased irritability of the nervous system when this change is produced in the brain.

2. All the phenomena produced by the increased ratio are checked when the ratio is decreased again by the addition of calcium.

3. In parathyroid insufficiency:

a. An increase in this ratio due to a decrease in the denominator is found.

b. The most prominent symptoms are convulsions and rhythmical contractions ("tetany").

c. These symptoms are checked by the administration of calcium salts; analyses show that at the time when the symptoms have disappeared, the blood calcium has increased, showing that a decrease in the ratio really has taken place.

The conclusion that all the symptoms of parathyroid insufficiency are due to calcium deficiency, therefore, is in perfect harmony with the experimental evidence of biological ion actions. There is only one observation which up to this time has seemed to be unexplained, and that is the observation of Joseph and Meltzer that a M/1 sodium chloride solution has the same effect in checking the symptoms following parathyroidectomy as calcium salts. But as pointed out by Voegtlin and MacCallum 15 to 20 cc. of M/1 sodium chloride solution per kilogram body weight are required to check the symptoms of tetany, while of a M/8 calcium lactate solution only 3.4 to 6.7 cc. are necessary. And Loeb has pointed out that if the

ratio  $\frac{C_{Na}}{C_{Ca}}$  increases to a certain extent, the tissues lose their irritability; in a recent paper (1922) he has furthermore shown that all salts act in the same way in regard to permeability, but in very different concentrations. There is required a much higher concentration of sodium than of calcium to produce the same effect. The experiments of Joseph and Meltzer show that this also is true for irritability.

THE PATHOLOGICAL EFFECTS OF CALCIUM DEFICIENCY AS  
INDICATED BY THE PRESENT AND PREVIOUS EXPERIMENTS.

As all the symptoms following parathyroidectomy are due to calcium deficiency, a study of the clinical symptoms of parathyroidectomized animals and of the metabolic changes allow us to form a definite picture of the consequences of calcium deficiency to the body.

When the calcium content of the blood and probably also of the tissue fluids sinks below a certain value, the muscles start to contract rhythmically ("tetany"). Loeb in 1900 states: "We owe it to the presence of these ions (calcium) in the blood that our muscles do not contract rhythmically like the heart." This is now proved to be true. The muscular symptoms of calcium deficiency are not so clean cut as one would expect from the *in vitro* experiments, because there are also symptoms from the increased irritability of the nervous system which may result in violent convulsions, and because different muscle groups may have different irritability. These symptoms from the neuromuscular system completely dominate the clinical picture and also themselves produce secondary changes due to alteration in the respiration, tissue anoxemia, acid production, etc.

But the decrease in calcium ions affects also the function of other organs. That the *liver function* is impaired shows the lowered tolerance for glucose. As this symptom also persists even when the animals are without tetany and apparently normal in all their actions, but still have a low blood calcium,

it cannot be a secondary symptom due to the convulsions. This symptom may also be an indication of impaired *pancreatic* function. The lowered tolerance might be due to increased permeability of the kidneys, but the blood sugar curves show that the blood sugar always goes above 0.20 per cent when glycosuria occurs, and often rises above 0.25 per cent. A functional disturbance of the glycogen-forming organs, therefore, seems to be the chief cause of the lowered tolerance; but the fact that the urine in the tolerance tests during tetany might contain 10 per cent of glucose though the blood sugar curves were not particularly high, points also to a *renal* factor.

Calcium deficiency also affects the *kidneys*. Albuminuria occurs, though only when the animals have tetany. There are many reports in the literature of kidney involvement in animals with chronic tetany (see Tanberg). Autopsy of these animals shows degenerations in all the parenchymatous organs including the kidneys.

There is further evidence of impaired function of the *digestive system*; loss of appetite is one of the constant symptoms of parathyroid insufficiency. Keeton (1914) has demonstrated a partial or complete suppression of the secretion of gastric juice in parathyroidectomized cats; severe diarrhoea is reported in chronic tetanic cats (Tanberg). Also symptoms from the *skin*; loss of fur, etc., are observed in chronic tetanic animals (see Biedl). The occurrence of *cataract*, which also was seen in one of the dogs of the present experiments (Dog 2), seems to be a frequent symptom in chronic parathyroid insufficiency; whether this is a primary or secondary consequence of calcium deficiency is not known.

One would expect the *bone system* to suffer heavily, when the body fluids are deficient in calcium. In acute tetany, however, the period of calcium deficiency apparently is too short to produce any marked changes in the bones, but in chronic tetany these changes may be found as in the experiments of Erdheim (1906). The calcium decrease of the blood found in the latent tetanic dogs in the symptom-free periods in the present experi-

ments does not seem to affect the bones to an appreciable degree. These dogs were full grown individuals; the experiments of Morel (1909-10) seem to indicate that the age of the dogs is of importance.

Calcium deficiency also seems to cause a *higher susceptibility* to infections.

In one of the dogs, purulent infections of the mouth, nose and eyes were observed and the same dog had during a longer period of tetany a very severe ulcer of the cornea; all these symptoms disappeared when the blood calcium was raised by calcium administration. Similar symptoms have been observed by Sanquirico and Canalis (1884) and by Fuhr (1886). A certain concentration of calcium in the body fluids is apparently necessary for the normal function of most of the organs.

*Causes of Tetany.*—An increase of the ratio  $\frac{C_{Na}}{C_{Ca}}$  is the cause of tetany in parathyroidectomized animals and also of infantile tetany (Kramer, Tisdall and Howland, 1921). Greenwald (1922) has shown that this also is the cause of tetany following injection of sodium salts including bicarbonate. It has recently been demonstrated that prolonged forced respiration produces typical symptoms of tetany (Grant and Goldman, Collip and Backus). The authors attributed this symptom to the alkalosis produced by the blowing off of carbon dioxide. The authors' conception is that  $NaHCO_3$  is taken up by the tissues as a compensation for the loss of carbon dioxide in order to keep pH constant; there is an accumulation of sodium salts in the tissues, and tetany is the result. But this disappearance of  $NaHCO_3$  from the blood has never been demonstrated and it is more likely that the compensation is effected by the transfer of hydrochloric acid from the tissue cells as takes place between the blood cells and plasma. And Greenwald (1922) rejects completely the alkalosis theory as the explanation of tetany; he attributes this phenomenon in the case of forced respiration to anoxemia, partly due to stabilization of the oxyhemoglobin by the alkaline reaction.

The *gastric tetany* still remains unexplained; the ratio between sodium and calcium is not altered and there is no evidence of a real change in the reaction to the alkaline side. It seems as if we have three etiological factors in the production of tetany:

1. Tetany due to increased sodium: calcium ratio. 2. Tetany due to anoxemia (Greenwald). 3. Gastric tetany due to pyloric occlusion with loss of hydrochloric acid.

#### THE MECHANISM OF THE PRODUCTION OF CALCIUM DEFICIENCY IN PARATHYROID INSUFFICIENCY.

It remains to explain how the calcium deficiency, which is responsible for all the symptoms of parathyroid insufficiency, is produced. Our knowledge concerning this point is still incomplete, but the experimental evidence seems to indicate that *the loss of calcium is chiefly due to increased excretion through the intestines*. MacCallum and Voegtlin have demonstrated a marked increase in the excretion of calcium salts the first days following parathyroidectomy, and in the experiments recorded in this paper on the fate of injected calcium salts in tetanic dogs, it has been demonstrated that it is impossible to produce a permanent rise in the blood calcium by the injection of calcium salts; the injected calcium disappears rapidly, and the blood calcium sinks to the same low level as before the injection. The injected calcium is not excreted through the kidneys, but the feces contained large amounts of calcium, although no food containing calcium was given for 48 hours preceding the experiments. On a diet containing meat or porridge, that is, a relatively calcium-poor diet, the blood calcium sinks to still lower values, which shows that *there apparently is a tendency to unlimited excretion of calcium salts from the blood in parathyroid insufficiency and this is the cause of the calcium deficiency and thereby of all the symptoms*. There seems to be a lowered "threshold" for the excretion of calcium through the intestines, whatever this means. Although Cooke (1910) failed to demonstrate the increased calcium excretion following parathyroidectomy, this is no proof that it does not take place, as there are many sources



of error in experiments of this kind, especially when the colon is not washed out.

It remains to be explained why the blood has lost the control of its calcium salts. There is not much experimental evidence yet for building up a theory, but through the before-mentioned work of Binger (1917) some light has been thrown on the problem. By injecting phosphate solution to the extent of 150 mg. of phosphorus per kilogram body weight, he found a drop in the serum calcium from 10 to 6 mg. per 100 cc. Tisdall (1922, b) confirmed this and he showed that the actual amount of inorganic phosphorus per 100 cc. of serum had risen from 5 to 19 mg. He also showed that the other inorganic constituents, sodium, potassium and chlorine remained constant and the drop in calcium therefore does not seem to be due to dilution of the serum by the injected fluid as suggested by Greenwald (1918). Howland and Marriott (1916) demonstrated in certain types of nephritis, presumably in cases with a marked degree of acidosis, an increase in the phosphates and a drop in the calcium content of serum. In all the dogs with acute tetany in which the phosphates have been determined, there has been found a considerable increase, and in the latent tetanic dogs the phosphorus content usually kept higher than normal.

The reason why an increased phosphate content of the blood results in a decrease in the calcium, as in Binger's experiments, is not known. Binger favors the conception of a precipitation as he found the same drop in nephrectomized and eviscerated dogs in which there possibly could not have been any excretion. Binger also thinks that this precipitation in itself is responsible for the tetanic phenomena; tetany occurs because this precipitation takes place in the nervous system. This precipitation has not yet been demonstrated; it is not excluded that the drop in calcium may be due to increased dialysis of calcium salts into the tissue fluid; the concentration of calcium in this fluid is not yet known.

There is a possibility that it is the rise in the phosphates which causes the increased excretion of calcium in parathyroid

insufficiency. The amount of phosphates necessary to effect tetany and drop in calcium is, however, very large. Tisdall's (1922, b) analyses show a concentration of inorganic phosphorus 1 hour after the injection, when the decrease in calcium is effected, of 19 mg. per 100 cc.; in parathyroid insufficiency the inorganic phosphorus usually does not rise above 10 mg. and in latent tetanic dogs, when the tendency to unlimited calcium excretion is still persisting, the phosphates in many cases are just above the normal level. It is worth noticing in this connection that the injection of calcium chloride may cause a rise in the phosphates (p. 57). This was interpreted as indicating that the calcium chloride is converted to phosphate before excretion.

The increased excretion of calcium salts may be due to the action of a *poison*. Up to this time, however, we know of no poison which is able to produce calcium deficiency in the blood except the salts with an anion capable of precipitating calcium. It has been shown in this paper that guanidin chloride does not produce a drop in the blood calcium in dogs even during the most violent convulsions.

The considerations above may be summarized in the following points:

1. The calcium deficiency, which is the cause of the symptoms of parathyroid insufficiency, is not caused by guanidin poisoning.
2. It may be due to the rise in the phosphates in the same manner as phosphate injection causes the calcium to disappear from the blood as in Binger's and Tisdall's experiments.
3. The cause of the rise in phosphates in parathyroid insufficiency is not known.
4. The calcium deficiency may be due to other, as yet unknown, causes.

It remains to explain how the oral administration of calcium salts is able to counteract this excretion of calcium salts and actually cause a considerable increase in the calcium content of the blood. The reason for this may be the following: The calcium salts may be absorbed in the upper part of the intestines where the pH is acid or neutral and the conditions for absorption more favorable than in the remaining part of the intestines,

and the excretion may take place in the lower part of the intestinal tract. If more is absorbed than that which is excreted, there will be a rise in the blood calcium. There is experimental evidence that the absorption of calcium really takes place in the upper part and the excretion in the lower part (Raudnitz, 1893; Rey, 1894-95). If the intestinal excretion of calcium salts merely is due to increased dialysis through the intestinal wall, an increased concentration of calcium salts in the bowels will counteract this dialysis. Which of these processes actually takes place is not known; but the first category is the most probable. We do not yet know the mechanism of the regulation of the blood calcium; that it is a very efficient regulation is shown by the constancy of the blood calcium. In parathyroidectomized animals this regulation is entirely out of function.

How lactose acts in preventing tetany, as recently reported by Dragstedt, is not known. The observation that sugar feeding may lower the phosphates may explain it, especially if the rise in the phosphates is the cause of the calcium decrease. If it should prove to be right that glucose feeding also increases the blood calcium of parathyroidectomized dogs, as some observations indicate (p. 118), the results of Dragstedt are in perfect harmony with the experiments of this paper. His dogs were mostly given milk every day and this complicates the interpretation.

#### THE FUNCTION OF THE PARATHYROIDS.

There are two ways of studying the function of an internal gland, the one way being that used in the present experiments, namely, to remove the organ and study the effects; the other being to study the effects of administering the gland to normal animals. The results of the experiments recorded in this paper are, that removal of the parathyroids causes lowering of the blood calcium due to increased excretion of calcium salts through the intestines, and all the symptoms are due to calcium deficiency. The logical conclusion from these experimental facts must be that the function of the parathyroids is related to the calcium

metabolism, and as the symptoms increase or decrease inversely proportional to the calcium content of the blood, it seems reasonable to draw the further conclusion that *the parathyroids control the calcium level of the blood and thereby also of the tissue fluids, and by doing so influence the function not only of the muscle and nerve tissues, but probably of all organs and all cells.*

That a certain concentration of calcium is necessary for the normal function of the muscles and nerves, is evident from the experiments of Loeb and others. That the calcium concentration also is of importance for the organs controlling the carbohydrate metabolism is evident from the experiments recorded in this paper. It is furthermore shown by Loeb and his pupils that the concentration of calcium ions is of the utmost importance for one of the vital properties of the cells, namely, the *permeability*. The regulation of the calcium metabolism, therefore, seems to be of great importance.

Is this conception of the function of the parathyroids contradicted or confirmed by the results of the studies of parathyroid feeding in normal animals? Very little work has been done along this line of investigation. The most important experiments are those reported by Morel (1909-10), who found a marked influence of parathyroid feeding on the growth of bones. He kept a litter of four puppies on a constant diet. For 1 month alizarin red was added to the food; for the following month no dye stuff was given, but the next month it was added again, and so forth. Two of the dogs were given subcutaneous injections of parathyroid extract every day. After several months the dogs were killed and the femura sawed through. These showed red and white zones corresponding to the periods in which dye stuff was given and to the dye-free ones. In the dogs which were given parathyroid extract, these zones had double the thickness as compared with the zones of those that did not get the parathyroid extract. Morel's conclusion is: In still growing dogs the administration of parathyroid extract accelerates the osteogenesis, independent of the calcium content of the food; in full grown dogs the effect of such extract is zero.

Boez (1919) in a similar experiment on young rabbits determined the calcium content of the left femur, and found a higher content in animals that were given parathyroid extract.

The conception of the parathyroids as controlling the calcium metabolism, therefore, is supported by the experiments on parathyroid administration in normal animals. Whether the parathyroids have other functions besides regulating the calcium content of the blood and the calcification of bones is not known. *How* the parathyroid hormone acts in regulating the blood calcium and preventing the unlimited excretion of calcium salts from the blood, is unknown; if the increased phosphate content of the blood is responsible for the loss of calcium, the influence of the parathyroids then evidently is an *indirect* one. The fact that parathyroid extract injected intravenously has but little effect on the acute symptoms of parathyroid insufficiency (MacCallum and Vogel) seems to favor this view of an indirect influence.

The parathyroids belong to the thyroid apparatus. The *thyroids* control the *organic* metabolism; the function of the *parathyroids* is connected with the *inorganic* metabolism. This view of the function of the parathyroids, besides being supported by all experimental evidence, is far more physiological than the conception of these glands as detoxicating organs. In the history of endocrinology the theory of detoxication by the endocrine glands has always arisen, but the experimental facts have always proved it to be wrong. That toxic substances may be found in the blood and excretions of parathyroidectomized animals cannot be denied, but they are secondary products due to the altered metabolism caused by calcium deficiency. To conclude that the parathyroids regulate the metabolism of these substances would be just as wrong as to conclude that the primary function of the pancreas is to control the metabolism of acetone bodies.

No efforts have been made so far to isolate and determine the nature of the parathyroid hormone. Dogs in a state of latent tetany, as described in the present experiments, would



be very valuable as a "biological reagent" for detecting this hormone. The study of the blood calcium during the administration of the parathyroid preparates would evidently reveal whether it contained the active principal or not.

*Conclusion.*—The parathyroids control the calcium level of the blood, and by doing so they influence the function not only of the muscle and nerve tissues but probably of all organs and all cells. How this control is exerted is not known.

#### THE POSSIBILITY OF LIFE WITHOUT THE PARATHYROIDS.

It has always been maintained that the parathyroids are vital organs, the complete removal of which causes death. The possibility of life without the thyroid apparatus (including the parathyroids) was suggested by Frouin (1909), who claimed to have preserved completely thyroidectomized dogs by calcium treatment. But, as previously mentioned, when it was discovered that accessory parathyroids could be found outside the thyroid region, in the thymus and even along the aorta (see Biedl, 1916), it always has been maintained that accessory glands have come into action and have saved the lives of these animals which survived complete parathyroidectomy. It is very difficult to prove anatomically that no accessory glands are left; serial sections of the whole animal from the base of the cerebrum down to the renal region have to be made. This is impossible in dogs, but can be done in mice, and Farner and Klingler (1920) claim to have seen parathyroid-free young rats develop normally without any symptoms, except a certain rigidity and a fine tremor 10 to 12 hours after the operation.

In the present work no attempt has been made to search microscopically for accessory glands in the thymus or in the connective tissue after the death of the four preserved animals. Only the thyroid tissue has been carefully examined by serial sections, and no parathyroids have been found left in these dogs which are classified as completely parathyroidectomized. Even if no accessory parathyroids were found in the ordinary places, it always might be objected that one never can tell if

there are no parathyroids in other unusual places. But the four completely parathyroidectomized animals, preserved in the present experiments, furnish evidence that strongly supports, if not proves, the conclusion, that life is possible without the parathyroids under certain conditions.

The effect of the removal of the parathyroids is an increased excretion of calcium through the intestines; this results in a drop of the blood calcium which causes all the symptoms of parathyroid insufficiency. In the four dogs in which all the ordinary parathyroids were removed and which passed into a state of latent tetany, the blood calcium remained low; it varied to a certain extent and could be increased or decreased by calcium administration or calcium withdrawal; the tendency to unlimited calcium excretion was unchanged (see Table XLIII, p. 78). If the actual recovery of these dogs were due to compensatory hypertrophy of accessory glands, one would expect the blood calcium to be restored to the normal value. This does not take place; in one of the dogs (Dog 2) the blood calcium 20 months after the operation was brought down to 2.52 mg. per 100 cc. of serum (see Table L, p. 87) by milk-free diet. In another dog (Dog 10) there possibly may have been accessory glands in action, because at one time it was hard to get any further reduction of the blood calcium from the value of about 7 mg.; it took 14 days diet of calcium-poor milk and then milk-free diet to reduce the blood calcium to 5.8 mg.; to produce tetany it took in addition 8 days of meat diet; the blood calcium was then 3.66 mg. The possibility of the action of accessory glands in this dog may be taken into account, though it is not very likely.

There is no evidence of the action of any accessory glands, as there is no restoration of the blood calcium to the normal level. But there is a marked change in the way these dogs reacted to the drop in blood calcium; there was a certain "adaptation" to the lowered calcium level; and calcium values, which in the acute stage after the operation produced tetany, had now no effect at all; a further drop was required to produce the char-

acteristic symptoms. The mechanism of this adaptation is not known and no attempt will be made to offer an explanation of this phenomenon. A determination of the other divalent cation in the blood, magnesium, ought to be made in latent tetanic dogs; there might be a compensatory increase in the concentration of this ion in serum. Acid formation would also explain the disappearance of the symptoms as in Wilson, Stearns, and Janney's experiments.

It seems probable that the parathyroids can be dispensed with in dogs; very large and frequent doses of calcium salts injected intravenously are required in the first critical time after the operation; in the later stage all that is required is a certain amount of easily absorbed calcium salts in the food, milk on account of its calcium content being the most beneficial diet. An ordinary mixed diet, but without milk, does not contain enough calcium to keep the calcium content of the blood above the critical level. In thyroid insufficiency the active principal of the gland has to be given to keep away the pathological symptoms; in pancreas insufficiency insulin containing the hormone of the Langerhan's islands must be administered; in parathyroid insufficiency calcium administration has the same effect of removing all the pathological symptoms as the administration of the hormone must be supposed to have.

It is difficult to understand why the latent tetanic animals are unable to use the large supply of calcium in the bones. The latent tetanic dogs in the present experiments showed nothing that would indicate that their bones were less strong than those of other dogs.

*Summary and Conclusion.*—The fact that the blood calcium remains low in latent tetanic dogs, seems to indicate that the lives of these dogs are not saved by compensatory hypertrophy of accessory parathyroid glands, as the action of these evidently would have been to restore the blood calcium to the normal. This low blood calcium is very significant and evidently characterizes *latent tetany* in contrast to *cured tetany*.

Life is under certain conditions (calcium administration) possible without the parathyroids.

## THE RELATION OF THE PARATHYROIDS TO PATHOLOGY.

As parathyroid insufficiency manifests itself in a lowered blood calcium, which causes all the symptoms, any disease due to impaired function of the parathyroids must be expected to show a lowered blood calcium. If a disease does not show this characteristic finding, it cannot be due to parathyroid insufficiency. On the other hand it is not right to conclude that every disease with a lowered blood calcium has a parathyroid involvement as there may be other factors which may cause a lowering of the blood calcium. If a disease shows both a decrease in the blood calcium, to the same degree as is seen in parathyroidectomized dogs, plus the characteristic neuromuscular symptoms, and at the same time shows pathological findings in the parathyroids, the probability is that it is due to impaired function of the parathyroids.

The only disease in which these three conditions are fulfilled seems to be *infantile tetany*. Biedl has considered carefully all the different phases of this question, and he concludes (Innere Sekretion, 1922, Bd. I, p. 233) that infantile tetany is produced by hypoparathyroidism. He says that in all the cases of infantile tetany which have come to autopsy, there have been found pathological changes in the parathyroids such as atrophy, hemorrhage, degeneration, etc.

Clinically there is a remarkable parallelism between infantile tetany and the condition of latent tetany of the four preserved dogs of the present experiments. Howland and Marriott (1918) found that in infantile tetany during the active symptoms, the serum calcium is invariably greatly reduced and may fall as low as 3.5 mg., the average calcium content of eighteen cases was 5.6 mg. Calcium administration produces a prompt effect upon the course of tetany. In a few hours the spasmodic symptoms disappear, but the calcium administration must be continued for a long time. Calcium feeding by mouth causes an increase in the calcium of the serum coincident with the cessation of the symptoms, although in most instances the calcium of the serum does not return to quite normal figures.

In latent tetanic dogs exactly the same observations are made as the conclusions on page 93 show. Kramer, Tisdall and Howland (1921) found the ratio  $\frac{\text{Na} + \text{K}}{\text{Ca} + \text{Mg}}$  increased in the serum, due to a decrease in the concentration of calcium. Sodium and magnesium were normal, potassium slightly increased. They conclude that the increased irritability of the neuromuscular mechanism, which is the essential phenomenon in infantile tetany, is due to the diminution of the concentration of calcium in the serum. The parallelism is so remarkable that it seems justified to conclude that *infantile tetany is due to parathyroid insufficiency*.

There is one striking difference between infantile tetany and latent tetany in dogs: the children have much parathyroid tissue still left, the dogs have none, in any case not of the ordinary parathyroids. It seems to be a rule that human beings are more susceptible to loss of parathyroid tissue than dogs; severe tetany is very often reported in individuals in whom only two parathyroids are removed in operations for goiter. In infants there is another factor to be considered. The parathyroids regulate the calcium metabolism, and in growing individuals their function is connected with the calcification of the bone system. Heavy claims are laid to their function during the first years after birth. Normally no insufficiency occurs from this reason; it is the pathologically altered glands that cannot stand the stress laid upon them and symptoms of insufficiency appear. This must be the releasing factor which by latent parathyroid insufficiency leads to the manifest symptoms. This may also be the explanation why tetany is so frequent in the first years after birth. Whether *epidemic tetany* is due to parathyroid insufficiency is not known; up to this time no calcium determinations seem to have been made in this disease.

Other convulsive conditions of unknown cause, which have been associated with parathyroid insufficiency are epilepsy, eclampsia, and paralysis agitans. It has been shown in a previous communication (Salvesen, 1923) that the blood cal-



cium is normal in uncomplicated *epileptic cases* and this disease, therefore, cannot be due to parathyroid insufficiency.

It has also been shown that in *ecclampsia* the blood calcium is normal or slightly decreased, but this decrease is commonly found in pregnancy without any signs of ecclampsia (Salvesen, 1923). Only one well defined case of *Parkinson's disease* was examined, and normal blood calcium was found. This disease, therefore, cannot be due to parathyroid insufficiency. It has been reported in the literature that hypertrophy of the parathyroids may be found in *osteomalacia* (see the review of Biedl, 1916). This does not mean that osteomalacia is due to hyperparathyroidism, but it seems to support the conception that the parathyroids are related to calcium metabolism. The explanation may be: for some reason or other there is a defective calcification of the bones in this condition and the parathyroids increase their action in order to compensate for the destruction of calcified bones.

Whether the muscular diseases mentioned by Lundborg (1904) are due to parathyroid insufficiency is not yet known; a determination of the blood calcium will give the solution of this question. It is also very uncertain whether there are any conditions due to hyperparathyroidism as suggested by Lundborg.

*Summary.*—Any disease due to parathyroid insufficiency must be expected to show a low blood calcium. Infantile tetany is probably due to an existing parathyroid insufficiency. Epilepsy, ecclampsia and paralysis agitans are not due to parathyroid insufficiency.

#### GENERAL SUMMARY.

In the present work, certain constituents of the blood have been studied following partial and complete parathyroidectomy, care being taken to leave enough thyroid tissue to prevent cachexia. The nitrogen and the carbohydrate metabolism was also studied to some extent. Partial extirpation was done in 7 dogs, complete removal in 10 dogs.

*I. Partial Parathyroidectomy.* Three glands were removed. In no case did the animals show any symptoms of tetany. In 6 of these dogs the fourth gland was removed later. The blood sugar was unchanged. The alkali reserve usually was lowered the first few days after the operation; corresponding to this lowered alkali reserve there was an increase of acid elimination (only examined in a few cases). The serum calcium decreased from a normal value of 10.35 mg. to a minimum of 7 mg. per 100 cc. In 2 of the 7 dogs only two of the parathyroids were taken out; they showed no decrease in calcium; in one of these dogs the third parathyroid was removed some time afterwards; the calcium dropped to some extent; a further drop was effectuated by meat diet, while milk diet increased the serum calcium again. A milk-free diet not containing meat also caused a drop in the calcium of this dog. As a *control* a normal dog was given the same anesthetics used in the operations; the alkali reserve dropped considerably, but the calcium remained unchanged.

Another normal dog was given large doses of  $\frac{N}{10}$  hydrochloric acid for three weeks; there was a heavy drop of the alkali reserve, but the calcium was unchanged.

*II. Complete Parathyroidectomy.* In 10 dogs complete parathyroidectomy was performed; in 6 of these partial parathyroidectomy was done previously, while in 4 all the parathyroids were removed at once. All of these 10 dogs developed acute tetany. Five of them died untreated within three and a half days; 1 died twenty-two days after; the condition was complicated by extensive necrosis of three legs following unsuccessful intravenous injections of calcium chloride. Four of the dogs were preserved by treatment and passed into a state of latent tetany.

#### *A. Acute Tetany.*

1. Blood analysis during development of the symptoms in this acute stage showed: blood sugar unchanged; there was no hypoglycemia even during the most acute symptoms shortly

before death. The alkali reserve almost invariably decreased after the operation; it might be normal even during tetany. Corresponding to this drop of the alkali reserve there was an increase in the excretion of acids. Calcium dropped from the normal value of 10.35 mg. per 100 cc. of serum and was, when tetany occurred, always below 7 mg., usually much lower. There was a certain relation between the degree of the lowering of calcium and the violence of the symptoms. The inorganic phosphorus of the blood serum increased considerably, (only examined in a few cases). After the initial rise the phosphorus might drop again, but still seemed to be decidedly above the normal value.

2. *The fate of intravenously injected calcium chloride in parathyroidectomized dogs.*—Three dogs were treated intravenously with a 10 per cent solution of calcium chloride. A total of 2 grams a day was injected. This checked the symptoms, but almost invariably there was violent tetany again the next day, which was checked by a new injection. Whenever convulsions reappeared after injection, the serum calcium always was found to be down to the same low level again, which shows that the injected calcium is disposed of in some manner. The 3 dogs were given a fixed dose of calcium chloride intravenously and the urine and feces for 24 hours were analysed for calcium. The curves for the serum calcium and phosphorus were determined during this period. On the day of the experiment and on the preceding day the dogs were given a calcium-free food. The injected calcium disappeared rapidly from the blood stream; 24 hours after the calcium had approximately the same value as before injection. There was also a rise in the phosphates in all 3 dogs. Only a fraction (less than  $1/10$ ) of the injected calcium was excreted through the urine; in 2 of the dogs an amount of calcium corresponding to 75 to 90 per cent of the injected calcium was found in the feces emptied 24 hours after the injection. (Colon was rinsed out at the beginning and close of the period in 2 of the dogs). In 1 of the dogs only 30 per cent of the injected calcium was found in feces and urine.

*B. The Preservation of Completely Parathyroidectomized Dogs.  
Latent Tetany.*

Four of the completely parathyroidectomized dogs survived; 2 of them recovered spontaneously during milk feeding; the other 2 recovered following vigorous calcium treatment combined with milk feeding. In these latter dogs, after a week or two, the doses employed could be lowered and at last omitted; the dogs lived without any symptoms and were to all appearances normal on a milk diet. These 4 dogs could be kept alive indefinitely on this diet; 1 lived for 21 months and was then killed; the others were either killed or at will brought into tetany, from which they died. They could, whenever it was desired, be brought into tetany, usually within 24 to 48 hours, by changing the diet to meat. They were in a condition of true latent tetany. Though to all appearances normal, these dogs showed one characteristic finding in the blood: the calcium was still low. It varied to some extent, but was usually between 5 and 6 mg. The inorganic phosphorus was above the normal level.

1. *The diet in latent tetany.*—On a milk diet (minimum 500 cc. a day with bread or porridge) these dogs, after the first critical period was passed, could be kept without symptoms for as long a time as desired. Meat always produced tetany, loss of appetite, and depression. Prolonged meat diet killed 2 of the dogs. Any other diet than milk diet produced tetany. About 50 per cent of the calcium in milk was precipitated by potassium or sodium oxalate, care being taken not to get any excess of oxalate in the milk; when the dogs were fed this milk, they usually got tetany in 24 to 48 hours.

2. *Calcium Administration.*—Calcium chloride injected intravenously in 1 of the latent tetanic dogs left the blood in 24 hours. The blood calcium curve was almost identical with that of the acute tetanic period. It was possible, by giving large amounts of calcium lactate by mouth, to restore the calcium content of the blood almost to the normal level. When milk was replaced by calcium lactate in an amount corresponding to the calcium content of the milk, any diet could be given without producing

tetany. If tetany was produced from the latent stage a single dose of calcium lactate (5-10 grams) usually checked all the symptoms. Simultaneously with the cessation of the symptoms, there was an increase in the calcium of the blood. An increase was also found, when milk checked the symptoms. In 2 dogs with advanced symptoms of parathyroid insufficiency, produced by prolonged feeding of milk-free diet, continuous calcium feeding produced the restoration of an apparently normal condition, although milk-free diet was still given.

Concerning the relation between the blood calcium and the phosphorus during latent tetany and the clinical symptoms, the findings may be summed up as follows: (a) Whenever the animals were brought into tetany from a symptom-free condition the blood calcium was always still further lowered. (b) When the animals, by administration of calcium or milk, were made normal again, the blood calcium was always higher than during the symptoms of insufficiency. (c) The level of blood calcium, at which tetany occurred, seemed to vary, and seemed to depend upon at what level of blood calcium the tetany producing diet was started. Inorganic phosphorus showed no regularity; it usually was higher than normal.

3. *The Protein Metabolism* in a dog with latent tetany on a milk diet and without symptoms was normal. The non-protein nitrogen and blood urea were normal both in the latent state and during tetany.

4. *The Carbohydrate Metabolism*.—The blood sugar was unchanged in these dogs both during the latent stage and during tetany. Spontaneous glycosuria was never observed. There was a marked relation between the glucose tolerance (examined in 2 of the dogs) and the blood calcium: the tolerance was low, when the dogs had tetany and a low blood calcium. When the calcium was increased by calcium feeding, the tolerance rose, and when the blood calcium was restored almost to the normal level, the tolerance was practically normal. When glycosuria occurred the blood sugar curves always went above 0.22 per cent. Glucose feeding reduced the phosphate content of the serum.



5. Cataract developed in 1 of the latent tetanic dogs. Albuminuria was present during tetany; not when the dogs were symptom-free.

III. Guanidin injections, in a partially parathyroidectomized dog, without any symptoms and with normal blood chemistry, in amounts large enough to produce violent convulsions, did not alter the serum calcium, but produced hyperglycemia and lowering of the alkali reserve; phosphates remained normal.

#### CONCLUSIONS.

1. The drop in blood calcium caused by parathyroidectomy is not due to anesthetics or acidosis.

2. Parathyroidectomy causes no hypoglycemia.

3. The observation that the alkali reserve decreases and the acid excretion increases indicates that there exists no alkalosis after parathyroidectomy.

4. The characteristic feature in the chemistry of parathyroid insufficiency is the drop in blood calcium.

5. The beneficial action of calcium injections on the symptoms of tetanic dogs is so short because the calcium disappears rapidly from the blood.

6. Completely parathyroidectomized dogs can be preserved by calcium treatment and pass into a state of latent tetany.

7. Latent tetany is characterized by a low blood calcium.

8. It is the withdrawal of milk, which is responsible for the dietary production of tetany in latent tetanic dogs.

9. Milk prevents tetany by its calcium content.

10. The cause of the lowered glucose tolerance in parathyroidectomized dogs is the decrease in blood calcium.

11. There is a relation between sugar metabolism and the calcium-phosphorus metabolism.

12. Guanidin acts as a convulsive poison without altering the calcium or phosphates of the blood.

13. All the symptoms of parathyroid insufficiency are due to calcium deficiency, which is indicated by the drop in serum calcium.

14. Calcium deficiency causes dysfunction of probably all organs.

15. The calcium deficiency is due to increased excretion of calcium through the intestines. The cause of this "lowered threshold" is not known. It is not caused by guanidin poisoning.

16. The parathyroids control the calcium level of the blood and by doing so they influence the function not only of the muscle and nerve tissue but probably of all organs and all cells. How this control is exerted is not known.

17. Life is under certain conditions (calcium administration) possible without the parathyroids.

18. Infantile tetany is probably due to an existing parathyroid insufficiency. Epilepsy, eclampsia and paralysis agitans are not due to parathyroid insufficiency.

#### BIBLIOGRAPHY.

- Albertoni, P., Recherches sur les modifications du sang consécutives à l'extirpation de l'appareil thyro-parathyroïdien, *Arch. internat. Physiol.*, 1912, xi, 29.
- Almagia, M., Allattamento e funzione tiroidea, *Arch. di Fisiol.*, 1909, vi, 462.
- Bell, R. D., and Doisy, E. A., Rapid colorimetric methods for the determination of phosphorus in urine and blood, *J. Biol. Chem.*, 1920, xlv, 55.
- Berkeley, W. N., and Beebe, S. P., A contribution to the physiology and chemistry of the parathyroid gland, *J. Med. Research.*, 1909, xx, 149.
- Biedermann, —., Rhythmische, durch chemische Reizung bedingte Kontraktionen gestreifter Muskeln, *Wien. Akad.*, 1880, lxxxii. III Abt. quoted after Loeb (1910).
- Biedl, A., (a) Zur Schilddrüsenfrage, *Wien. klin. Woch.*, 1901, 1278.
- (b) Innere Sekretion, *Berlin, Wien*, 2 Aufl. 1913, 3 Aufl. 1916, 4 Aufl. 1922.
- Biedl, A., and Winterberg, H., Beiträge zur Lehre von der Ammoniak-entgiftenden Funktion der Leber, *Pflügers Arch.*, 1902, lxxxviii, 140.
- Binger, C. A. L., Toxicity of phosphates, in relation to blood calcium and tetany, *J. Pharm. and exp. Therap.*, 1917-18, x, 105.
- Bloor, W. R., Methods for the determination of phosphoric acid in small amounts of blood, *J. Biol. Chem.*, 1918, xxxvi, 33.
- Blum, F., Neue experimentell gefundene Wege zur Erkenntnis und Behandlung von Krankheiten, die durch Auto-Intoxicationen bedingt sind, *Virchows Arch.*, 1900, clxii, 375.
- Boez, L., Influence de l'opothérapie parathyroïdienne sur la calcification des os, *Compt. rend. Soc. Biol.* 1919, lxxxii, 447.

- Breisacher, L., Untersuchungen über die Glandula thyreoidea, *Arch. Physiol.*, 1890, —, 509.
- Burns, D., A comparison of the influence on the protein metabolism of parathyroidectomy and of the administration of guanidin, *Quart. J. exp. Physiol.*, 1916, x, 361.
- Burns, D., and Sharpe, J. S., Guanidin and methylguanidin in the blood and urine in tetania parathyreopriva and in the urine in idiopathic tetany, *Quart. J. exp. Physiol.*, 1916, x, 345.
- Canal, A., Quoted by Morel (a).
- Carlson, A. J., and Jacobson, C., (a) The depression of the ammonia destroying power of the liver after complete thyroidectomy. *Am. J. Physiol.*, 1909-10, xxv, 403.
- (b) Further studies on the nature of parathyroid tetany, *Am. J. Physiol.*, 1911, xxviii, 133.
- Christiansen, J., Douglas, C. G., and Haldane, J. S. The absorption and dissociation of carbon dioxide of human blood, *J. Physiol.*, 1914, xlviii, 244.
- Collip, J. B., and Backus, P. L., The effect of prolonged hyperpnoea on the carbon dioxide combining power of the plasma, the carbon dioxide tension of alveolar air and the excretion of acid and basic phosphate and ammonia by the kidney, *Am. J. Physiol.*, 1920, li, 568.
- Cooke, J. V., (a) The excretion of calcium and magnesium after parathyroidectomy, *J. exp. Med.*, 1910, xii, 45.
- (b) Changes in nitrogenous metabolism after parathyroidectomy, *J. exp. Med.*, 1911, xiii, 439.
- Coronedi, G., and Luzzato, R., L'ammoniaque dans l'urine du chiens thyreoidec-tomisés, *Arch. ital. Biol.*, 1907, xlvii, 286.
- Cullen, G. E., Austin, J. H., Kornblum, K., and Robinson, H. W., The initial acidosis in anesthesia, *J. Biol. Chem.*, 1923, lvi, 625.
- Denis, W., and v. Meysenbug, L., Note on a possible source of error in the Bell-Doisy method for the determination of phosphates in blood plasma, *J. Biol. Chem.*, 1922, lii, 1.
- Dragstedt, L. R., The pathogenesis of parathyroid tetany, *Am. J. Physiol.*, 1922-23, lxiii, 408.
- Dragstedt, L. R., and Peacock, S. C., The control and cure of parathyroid Tetany by diet, *Am. J. Physiol.*, 1923, lxiv, 424.
- Embden, G., and coworkers, Numerous papers in *Z. physiol. Chem.*, 1914-15, xciii, 124; 1921, cxiii, 1-312.
- Eppinger, H., Falta, W., and Rudinger, C., Ueber die Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion, *Z. klin. Med.*, 1909, lxvii, 380.
- Erdheim, J., Tetania parathyreopriva, *Mitt. Grenz. Med. u. Chir.*, 1906, xvi, 632.
- Falkenberg, W., Zur Exstirpation der Schilddrüse, *Verh. X. Congr. inn. Med.*, 1891, 502.
- Farner, E., and Klingler, R., Experimentelle Untersuchungen über Tetanie, *Mitt. Grenz. Med. u. Chir.*, 1920, xx:ii, 353 and 469.

- Folin, O., and Denis, W., Nitrogen determinations by direct Nesslerization. II. Non-protein nitrogen in blood, *J. Biol. Chem.*, 1916, xxvi, 491.
- Frouin, A., Sur la possibilité de conserver les animaux, après l'ablation complète de l'appareil thyroïdien, en ajoutant des sels de calcium ou de magnésium à leur nourriture, *Compt. rend. Acad. Sci.*, 1909, cxlviii, 1622.
- Fuhr, F., Die Exstirpation der Schilddrüse, *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, 1886, xxi, 387.
- Garrey, W. E., Twitchings of skeletal muscles produced by salt solutions with special reference to twitchings of mammalian muscles, *Am. J. Physiol.*, 1905, xiii, 186.
- Gley, E., Effets de la thyroïdectomie chez le lapin, *Arch. Physiol. norm. et path.*, 1892, 135.
- Grant, S. B., and Goldman, A., A study of forced respiration. Experimental production of tetany, *Am. J. Physiol.*, 1920, lii, 209.
- Greenwald, I., (a) The effect of parathyroidectomy upon metabolism, *Am. J. Physiol.*, 1911, xxviii, 103.
- (b) Further metabolism experiments upon parathyroidectomized dogs, *J. Biol. Chem.*, 1913, xiv, 363.
- (c) On the phosphorus content of the blood of normal and parathyroidectomized dogs, *J. Biol. Chem.*, 1913, xiv, 369.
- (d) Observations on the effect of intravenous injections of some sodium salts with special reference to the supposed toxicity of sodium phosphate, *J. Pharm. and exp. Therap.*, 1918, xi, 281.
- (e) The supposed relation between alkalosis and tetany, *J. Biol. Chem.*, 1922, liv, 285.
- Gross, E. G., and Underhill, F. P., The inorganic ion balance of the blood in parathyroid tetany, *J. Biol. Chem.*, 1922, liv, 105.
- Hagedorn, H. C., and Norman Jensen, B., *Ugesk. Laeg.*, 1918, lxxx, 1217.
- Hansen, O., Om nogen virkninger af store doser bicarbonas natricus ved diabetes mellitus, *Norsk Mag. Laeg.*, 1912, 683.
- Harrop, G. A., Jr., The production of tetany by the intravenous infusion of sodium bicarbonate, *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1919, xxx, 62.
- Hastings, A. B., and Murray, H. A., Jr., Observations on parathyroidectomized dogs, *J. Biol. Chem.*, 1921, xlvi, 233.
- Henderson, L. J., and Palmer, W. W., On the several factors of acid excretion, *J. Biol. Chem.*, 1914, xvii, 305.
- Henriques, V., Bestimmung der Aminosäuren im Harne, *Z. physiol. Chem.*, 1909, lx, 1.
- Hirsch, R., (a) Glykosurie nach Schilddrüsenexstirpation bei Hunden, *Z. exp. Path. u. Therap.*, 1906, iii, 393.
- (b) Schilddrüse und Glykosurie, *Z. exp. Path. u. Therap.*, 1908-9, v, 233.
- Honeyman, T. J., The thymus and tetany, *J. Physiol.*, 1919-20, liii, 207.

- Howland, J., and Marriott, W. McK., Observations upon the calcium content of the blood in infantile tetany and upon the effect of treatment by calcium, *Quart. J. Med.*, 1917-18, xi, 289.
- Iversen, P., Ammoniums forhold i organismen, København, 1918.
- Joseph, D. R., and Meltzer, S. J., The inhibitory action of sodium chloride upon the phenomena following the removal of the parathyroids in dogs, *J. Pharm. and exp. Therap.*, 1910-11, ii, 361.
- Keeton, R. W., The secretion of the gastric juice during parathyroid tetany, *Am. J. Physiol.*, 1914, xxxiii, 25.
- Kendall, E. C., The function of the thyroid-parathyroid apparatus, *J. Am. Med. Assn.*, 1916, lxi, 811.
- Koch, W. F., (a) On the occurrence of methylguanidin in the urine of parathyroidectomized animals, *J. Biol. Chem.*, 1912, xii, 313.
- (b) Toxic bases in the urine of parathyroidectomized dogs, *J. Biol. Chem.*, 1913, xv, 43.
- Kramer, B., and Howland, J., Method for determination of calcium in small quantities of blood serum, *J. Biol. Chem.*, 1920, xliii, 35.
- Kramer, B., Tisdall, F. F., and Howland, J., Observations on infantile tetany, *Am. J. Dis. Child.*, 1921, xxii, 431.
- Langfeldt, E., The partial pancreatectomy, *Act. Med. Scand.*, 1920, liii, 1.
- Laulanie, —, Sur la toxicité urinaire après la thyroïdectomie double chez le chien, *Compt. rend. Soc. Biol.*, 1894, xlvi, 187.
- Loeb, J., (a) Ueber Ionen, welche rythmische Zuckungen der Skelettmuskeln hervorrufen, *Festschr. f. Fick. Braunschweig.*, 1899, 99.
- (b) On the different effect of ions upon myogenic and neurogenic rythmical contractions and upon embryonic and muscular tissue, *Am. J. Physiol.*, 1900, iii, 383.
- (c) On an apparently new form of muscular irritability (contact irritability?) produced by solutions of salts (preferably sodium salts), whose anions are liable to form insoluble calcium compounds, *Am. J. Physiol.*, 1901, v, 362.
- (d) Ueber physiologische Ionenwirkungen, insbesondere die Bedeutung der Na, Ca und K Ionen, *Oppenheimers Handbuch*, 1910, ii, 104.
- (e) Calcium in permeability and irritability, *J. Biol. Chem.*, 1915, xxiii, 423.
- (f) Sodium chloride and selective diffusion in living organisms, *J. Gen. Physiol.*, 1922-23, v, 231.
- Luckhardt, A. B., and Goldberg, B., Preservation of the life of completely parathyroidectomized dogs, *J. Am. Med. Assn.*, 1923, lxxx, 79.
- Lundborg, —, quoted by Biedl (1916).
- MacCallum, W. G., and Voegtlin, C., On the relation of tetany to the parathyroid glands and to calcium metabolism, *J. exp. Med.*, 1909, xi, 118.
- MacCallum, W. G., and Vogel, K. M., Further experimental studies in tetany, *J. exp. Med.*, 1913, xviii, 618.



- Marine, D., Observations on tetany in dogs, *J. exp. Med.*, 1914, xix, 89.
- Marriott, W. McK., and Haessler, F. H., A micro-method for the determination of inorganic phosphates in the blood serum, *J. Biol. Chem.*, 1917, xxxii, 241.
- Marriott, W. McK., and Howland, J., Phosphate retention as a factor in the production of acidosis in nephritis, *Arch. int. Med.*, 1916, xviii, 708.
- McCann, W. S., A study of the carbon dioxide combining power of the blood plasma in experimental tetany, *J. Biol. Chem.*, 1918, xxxv, 553.
- McCrudden, F. H., (a) The quantitative separation of calcium and magnesium in the presence of phosphates and small amounts of iron devised especially for the analysis of foods, urine and feces, *J. Biol. Chem.*, 1909-10, vii, 83.
- (b) The determination of calcium in the presence of magnesium and phosphates: The determination of calcium in urine, *J. Biol. Chem.*, 1911-12, x, 187.
- Milroy, T. H., Changes in the hydrogen ion concentration of the blood produced by pulmonary ventilation, *Quart. J. exp. Physiol.*, 1914-15, viii, 141.
- Morel, L., (a) Les parathyroides dans l'ostéogénèse, *Compt. rend. Soc. Biol.*, 1909<sup>2</sup>, lxvii, 780.
- (b) Les parathyroides dans l'ostéogénèse, *Compt. rend. Soc. Biol.*, 1910<sup>1</sup>, lxviii, 163.
- (c) Parathyroides, tétanie et traumatisme osseux, *Compt. rend. Soc. Biol.*, 1911<sup>1</sup>, lxx, 749.
- (d) L'acidose parathyroprive, *J. de Physiol. et de Path. gen.*, 1911, xiii, 542.
- (e) Les parathyroides, Paris, 1912.
- Moussu, G., (a) Sur la fonction thyroïdienne, *Compt. rend. Soc. Biol.*, 1893, xlv, 280.
- (b) Fonction parathyroïdienne, *Compt. rend. Soc. Biol.*, 1897, xlix, 44.
- Munk, H., Weitere Untersuchungen über die Schilddrüse, *Centralbl. klin. Med.*, 1889, x, 41.
- Noël Paton, D., and Findlay, L., (a) Tetania parathyreopriva: Its nature, cause and relation to idiopathic tetany, *Quart. J. exp. Physiol.*, 1916, x, 203.
- (b) Tetania parathyreopriva, etc. The etiology of the condition and its relationship to guanidin and methylguanidin intoxication, *Quart. J. exp. Physiol.*, 1916, x, 315.
- (c) The functions of the parathyroids and the relationships of tetania parathyreopriva to idiopathic tetany, *Quart. J. exp. Physiol.*, 1916, x, 377.
- Noël Paton, D., Findlay, L., and Watson, A., (a) Tetania parathyreopriva, etc. The parts of the central nervous system involved, *Quart. J. exp. Physiol.*, 1916, x, 233.
- (b) The changes in the peripheral nerves and in the muscles, *Quart. J. exp. Physiol.*, 1916, x, 243.
- Parhon, C., and Goldstein, M., Influence de l'allaitement maternel sur la survie des petits animaux thyro-parathyroidectomisés, *Compt. rend. Soc. Biol.*, 1909<sup>1</sup>, lxvi, 330.

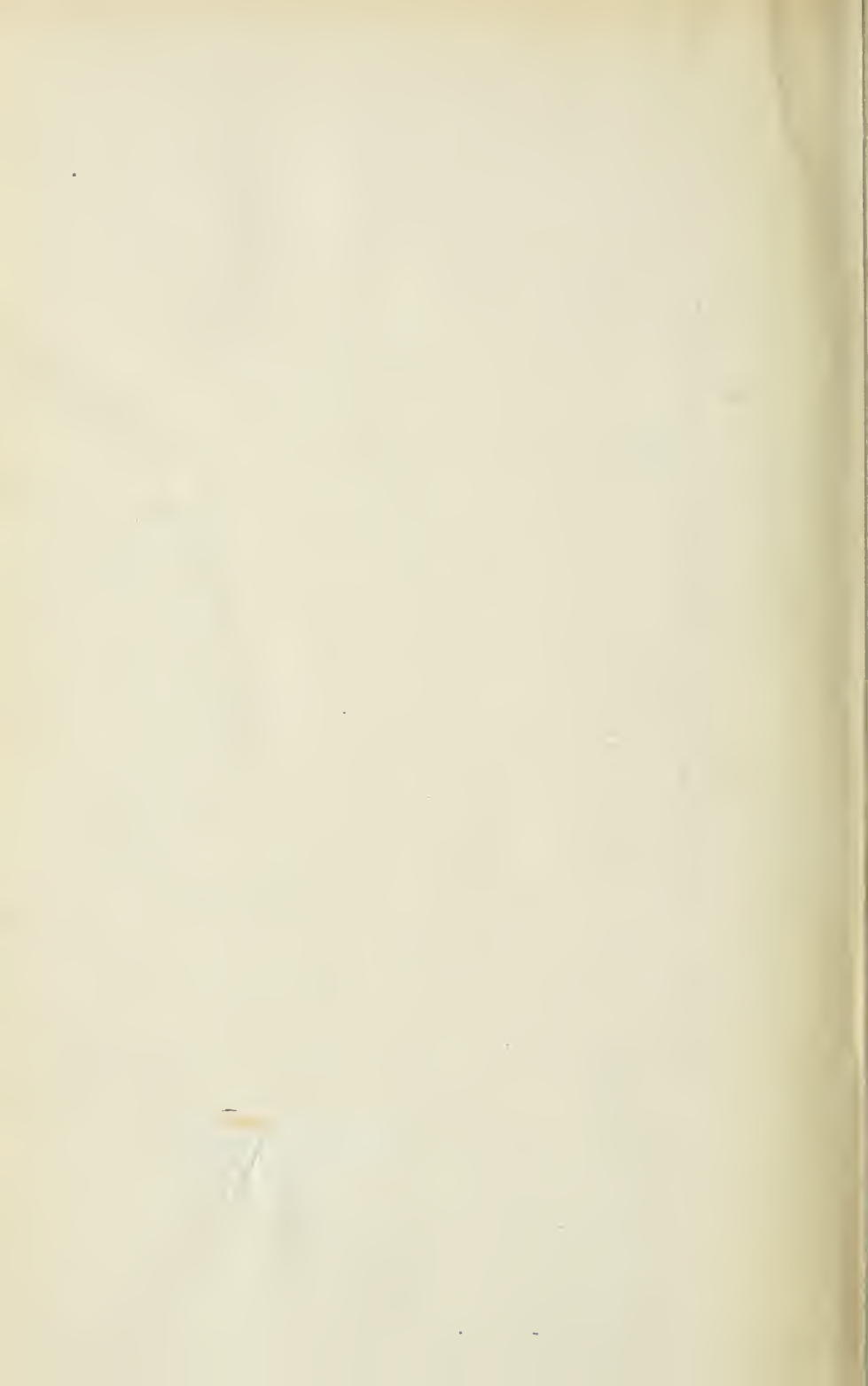
- Raudnitz, R. W., Ueber die Resorption alkalischer Erden im Verdaungstract, *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, 1893, xxxi, 343.
- Rey, J. G., Ueber die Ausscheidung und Resorption des Kalkes, *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, 1894-5, xxxv, 295.
- Ringer, S., Further experiments regarding the influence of small quantities of lime, potassium and other salts on muscular tissue, *J. Physiol.*, 1886, vii, 291.
- Roos, E., Ueber die Einwirkung der Schilddrüse auf den Stoffwechsel nebst Vorversuchen über die Art der wirksamen Substanz in derselben, *Z. physiol. Chem.*, 1895-96, xxi, 19.
- Sabbatani, —, *Riv. sper. di Freniatria*, 1901, xxvii, 946. (Quoted after MacCallum and Voegtlin.)
- Salvesen, H. A., Blodkalken under normale og visse patologiske tilstande, *Norsk Mag. Laeg.*, 1923 (December).
- Sandström, —, Om en ny körtel hos meniskan och åtskilliga däggdjur, *Upsala läkareför. förh.*, 1880, 15.
- Sanquirico, C. and Canalis, P., Sur l'extirpation du corps thyroïde, *Arch. ital. Biol.*, 1884, v, 390.
- Sharpe, J. S., The guanidin content of feces in idiopathic tetany, *Biochem. J.*, 1920, xiv, 46.
- Stadelmann, E., Klinisches und experimentelles über Coma diabeticum und seine Behandlung, *Deutsch. Med. Woch.*, 1889, 938.
- Stoland, O. O., The influence of parathyroid tetany on the liver and the pancreas, *Am. J. Physiol.*, 1914, xxxiii, 283.
- Söldner, —, see Hammarsten, O., Lehrbuch der physiol. Chemie, München u. Wiesbaden. 9 Aufl. 1922. p. 520.
- Tanberg, A., Experimentelle undersökkelser over glandula parathyreoideas fysiologi, Kristiania, 1912.
- Tileston, W., Quoted by Palmer, W. W. and Van Slyke, D. D., *J. Biol. Chem.*, 1917, xxxii, 499.
- Tisdall, F. F., (a) A rapid colorimetric method for the quantitative determination of the inorganic phosphorus in small amounts of serum, *J. Biol. Chem.*, 1922, l, 329.
- (b) The influence of the sodium ion in the production of tetany, *J. Biol. Chem.*, 1922, lvi, 35.
- Uhlenhuth, E., The antagonism between thymus and parathyroid glands, *J. Gen. Physiol.*, 1918, i, 23.
- Underhill, F. P., and Saiki, T., The influence of complete thyroidectomy and of thyroid feeding upon certain phases of intermediary metabolism, *J. Biol. Chem.*, 1908-09, v, 225.
- Underhill, F. P., and Hilditch, W. W., Certain aspects of carbohydrate metabolism in relation to the complete removal of the thyroids and partial parathyroidectomy, *Am. J. Physiol.*, 1909-10, xxv, 66.

- Underhill, F. P., and Blatherwick, N. R., (a) The influence of thyro-parathyroidectomy upon the sugar content of the blood and the glycogen content of the liver, *J. Biol. Chem.*, 1914, xviii, 87.
- (b) The influence of subcutaneous injections of dextrose and of calcium lactate upon the blood sugar content and upon tetany after thyro-parathyroidectomy, *J. Biol. Chem.*, 1914, xix, 119.
- Underhill, F. P., and Nellans, C. T., The influence of thyro-parathyroidectomy upon blood sugar content and alkali reserve, *J. Biol. Chem.*, 1921, xlvi, 557.
- Van Slyke, D. D., and Cullen, G. E., (a) A permanent preparation of urease, and its use in the determination of urea, *J. Biol. Chem.*, 1914, xix, 211.
- (b) The bicarbonate concentration of the blood plasma, its significance and its determination as a measure of acidosis, *J. Biol. Chem.*, 1917, xxx, 289.
- Van Slyke, D. D., Austin, J. H., and Cullen, G. E., Blood changes in ether anesthesia, *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1919-20, xvii, 169.
- Vassale, G., Tetanie provoquée par l'allaitement chez une chienne partiellement parathyroidectomisée, *Arch. ital. Biol.*, 1898, xxx.
- Vassale, G., and Generali, F., (a) Sur les effets de l'extirpation des glandes parathyreoides, *Arch. ital. Biol.*, 1896, xxv, 459.
- (b) Sur les effets de l'extirpation des glandes parathyreoides, *Arch. ital. Biol.*, 1896, xxvi, 61.
- (c) Fonction parathyreoidienne et fonction thyreoidienne, *Arch. ital. Biol.*, 1900, xxxiii, 154.
- Voegtlin, C., and MacCallum, W. G., On the influence of various salts upon tetany following parathyroidectomy, *J. Pharm. and exp. Therap.*, 1910-11, ii, 421.
- Watanabe, C. K., (a) Influence of injected guanidin hydrochloride upon blood sugar content, *J. Biol. Chem.*, 1918, xxxiii, 253.
- (b) The influence of guanidin upon urinary ammonia and acid excretion, *J. Biol. Chem.*, 1918, xxxiv, 51.
- (c) The relation between the tetanoid symptoms of guanidin administration and the condition of acidosis, *J. Biol. Chem.*, 1918, xxxiv, 65.
- (d) The influence of the administration of calcium upon blood sugar content in rabbits with guanidin hypoglycemia, *J. Biol. Chem.*, 1918, xxxiv, 73.
- (e) The change of phosphate and calcium content in serum in guanidin tetany and the relation between the calcium content and sugar in the blood, *J. Biol. Chem.*, 1918, xxxvi, 531.
- Wilson, D. W., Stearns, Th., and Janney, J. H., Jr., (a) The effect of acid administration on parathyroid tetany, *J. Biol. Chem.*, 1915, xxi, 169.
- (b) The excretion of acids and ammonia after parathyroidectomy, *J. Biol. Chem.*, 1915, xxiii, 123.
- Wilson, D. W., Stearns, Th., and Thulow, M. D., The acid-base equilibria in the blood after parathyroidectomy, *J. Biol. Chem.*, 1915, xxiii, 89.









R       Acta medica scandinavica.  
81       Supplementum  
A47  
v.4-6  
cop.2  
Biological  
& Medical  
Serials

PLEASE DO NOT REMOVE  
CARDS OR SLIPS FROM THIS POCKET

---

UNIVERSITY OF TORONTO LIBRARY

---

STORAGE

